

UFRRJ

**INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA MULTICÊNTRICO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS**

TESE

**IMPACTO DO ABUSO DE ESTEROIDES ANABOLIZANTES
ASSOCIADO AOTREINAMENTO DE FORÇA DURANTE A
ADOLESCÊNCIA NO SISTEMA CARDIOVASCULAR EM MEMÓRIA
DE RATOS WISTAR ADULTOS**

CÉSAR RAFAEL MARINS COSTA

2024



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA MULTICENTRICO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIENCIAS FISIOLÓGICAS**

**IMPACTO DO ABUSO DE ESTEROIDES ANABOLIZANTES
ASSOCIADO AOTREINAMENTO DE FORÇA DURANTE A
ADOLESCÊNCIA NO SISTEMA CARDIOVASCULAR EMEMÓRIA
DE RATOS WISTAR ADULTOS**

CÉSAR RAFAEL MARINS COSTA

*Sob Orientação do Professor
Emerson Lopes Olivares*

Tese submetida como requisito
parcial para obtenção do grau de
Doutor em Ciências, no Programa
Multicêntrico de Pós-Graduação em
Ciências Fisiológicas.

Seropédica, Rio de Janeiro

Setembro de 2024

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Biblioteca Central / Seção de Processamento Técnico

Ficha catalográfica elaborada
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

C837i Costa, César Rafael Marins, 1987-
Impacto do abuso de esteroides anabolizantes
associado ao treinamento de força durante a
adolescência no sistema cardiovascular e memória de
ratos wistar adultos / César Rafael Marins Costa. -
Seropédica, 2024.
83 f.

Orientador: Emerson Lopes Olivares.
Tese (Doutorado). -- Universidade Federal Rural do Rio
de Janeiro, Programa Multicêntrico de Pós-Graduação em
Ciências Fisiológicas, 2024.

1. Esteroides anabolizantes. 2. Pressão
arterial. 3. Memória espacial. I. Olivares, Emerson
Lopes, 1973-, orient. II Universidade Federal Rural
do Rio de Janeiro. Programa Multicêntrico de Pós
Graduação em Ciências Fisiológicas III. Título.

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA MULTICÊNTRICO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
FISIOLOGICAS**

TERMO N° 730 / 2024 - DeptCF (12.28.01.00.00.00.48)

Nº do Protocolo: 23083.048363/2024-34

Seropédica-RJ, 07 de setembro de 2024.

CÉSAR RAFAEL MARINS COSTA

Tese submetida como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Ciências, no Programa Multicêntrico de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas, área de Concentração em Fisiologia.

TESE APROVADA EM 06/09/2024

(Assinado digitalmente em 09/09/2024 08:08)
**EMERSON LOPES OLIVARES
PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR
DeptCF (12.28.01.00.00.00.48)
Matrícula: 2225596**

Assinatura
Emerson Lopes Olivares. (Ph.D.) UFRRJ
(Orientador)

(Assinado digitalmente em 07/09/2024 14:49)
**FERNANDO DE AZEVEDO CRUZ SEARA
ASSINANTE EXTERNO
CPF: 138.953.497-98**

Assinatura
Fernando de Azevedo Cruz Seara. (Ph.D.) UFRRJ

(Assinado digitalmente em 09/09/2024 11:54)
**FABIO FAGUNDES DA ROCHA
PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR
PPGMCF (12.28.01.00.00.00.41)
Matrícula: 1519567**

Assinatura
Fabio Fagundes da Rocha. (Ph.D.) UFRRJ

(Assinado digitalmente em 07/09/2024 17:21)
**SABRINA GRAZIANI VELOSO DUTRA MALVAR
ASSINANTE EXTERNO
CPF: 113.634.177-38**

Assinatura
Sabrina Graziani Veloso Dutra Malvar. (Ph.D.) UFRJ

(Assinado digitalmente em 09/09/2024 14:23)
**ANDERSON LUIZ BEZERRA DA SILVEIRA
PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR
DeptEFD (11.39.53)
Matrícula: 2623617**

Assinatura
Anderson Luiz Bezerra da Silveira. (Ph.D.) UFRRJ

AGRADECIMENTOS

A presente Tese de Doutorado não poderia chegar a bom porto sem o precioso apoio e incentivo de várias pessoas sem os quais não se teria tornado uma realidade e aos quais estarei eternamente grato. Em primeiro lugar, não posso deixar de agradecer blá blá blá..... Na moral! Essa é a pior parte pra mim, não que eu não saiba agradecer a alguém, muito pelo contrário, só não consigo colocar o que sinto em palavras em uma folha em branco. Pra mim um gesto vale mais que mil palavras. Desde o processo seletivo foi um longo caminho percorrido. Nada foi fácil, nem tampouco tranquilo, muito menos passei por isso tudo sozinho. Poderia citar nomes de todos aqueles que direta ou indiretamente me ajudaram nesse processo, mas a lista seria maior que a dissertação. E no final de que adiantaria?? Eu não me sentiria realmente agradecido dessa forma. Por isso busco outras formas de mostrar a essas pessoas o quanto sou grato por tê-las na minha vida e o quanto elas são importantes pra mim. Ao longo desse processo de trabalho e estudos encontramos diversos problemas e dificuldades. E em meio a esse caos do dia-a-dia eu tento tornar nossos dias um pouco menos estressante, fazendo com que essas pessoas sintam-se mais felizes e riam um pouco, mesmo que seja pra rir de mim e das bobeiras que eu falo, pra que elas possam, nem que seja por 10 segundos, esquecer dos problemas um pouco. E é dessa forma que busco a cada dia agradecer a todos que estão próximos de mim e me ajudaram muito. Se você está lendo esta página é porque eu consegui concluir meu trabalho. Não foi fácil chegar até aqui, mas se em algum momento você se lembrar que nós rimos juntos é porque você foi importante em todo esse processo (e ainda é). Não sou apegado a religião, mas acredito em Deus, e assim como na ciência, tudo que é sábio e verdadeiro deve ser reproduzido. Sendo assim repito o que foi dito em Provérbios 17:17 “Em todo o tempo ama o amigo e na adversidade nasce o irmão”. Tive muitas adversidades ao longo dessa estrada, mas também surgiram muitos irmãos nesse caminho.

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes”. (Marthin Luther King)

“O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001”.

“This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Finance Code 001”.

“O presente trabalho foi realizado com apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ)”

“This study was financed in part by the Rio de Janeiro Research Foundation (FAPESP)”

“O presente trabalho foi realizado com apoio da Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)”

“This study was financed in part by The Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPq)”

RESUMO

COSTA, César Rafael Marins. **Impacto do abuso de esteroides anabolizantes associado ao treinamento de força durante a adolescência no sistema cardiovascular e memória de ratos wistar adultos.** 2024. 83p. Tese (Doutor em Ciência Fisiológicas). Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde, PPGMCF, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2024.

O abuso de esteróides anabolizantes (EA) é um fenômeno global, mas pouco se sabe sobre seus efeitos tardios, especialmente na pressão arterial, na modulação autonômica cardíaca e na memória em adultos que usaram EA durante a adolescência. Portanto, o objetivo deste estudo foi investigar as alterações na pressão arterial, na modulação autonômica cardíaca e na memória em ratos adultos após o uso de EA combinado com treinamento de força durante a fase jovem. O presente estudo foi aprovado pela Comissão de ética no uso de animais - ICBS, com protocolo número 5306/2016-51. Foram utilizados 20 ratos Wistar machos cedidos pelo Biotério de criação de Roedores DCFis/UFRRJ. Os animais foram divididos em 4 grupos: controle treinado com administração de veículo (TC, n=4), controle sedentário com administração de veículo (SC, n=4), treinado com administração de propionato de testosterona (TT, n=4) e sedentário com administração de veículo. administração de propionato de testosterona (ST, n=5). O protocolo de treinamento de força foi realizado em uma escada inclinada de 80° e 1,1 metro de altura, três vezes por semana durante oito semanas. Foram avaliadas a pressão arterial e a modulação autonômica e, ao final das oito semanas, os animais foram submetidos a um teste de memória espacial no *Barnes Maze*. As análises estatísticas foram realizadas por meio de ANOVA de duas vias com pós-teste de Bonferroni, utilizando o software GraphPad Prism (versão 8.0), com nível de significância estabelecido em $P < 0,05$. Os resultados são apresentados como média ± erro padrão da média. Os grupos ST e TT apresentaram intervalo RR médio menor (15 a 9%) em comparação aos grupos controle ($p < 0,05$). Além disso, os grupos ST e TT apresentaram frequência cardíaca média mais elevada (9 a 12%) em comparação aos grupos controle ($p \leq 0,05$). A modulação simpática cardíaca, avaliada pela relação de potência espectral de baixa frequência para alta frequência (relação BF/AF), foi maior nos grupos ST e TT (250 a 323%) em comparação aos grupos controle ($p < 0,05$). Além disso, os grupos ST e TT apresentaram maior pressão arterial sistólica em comparação aos grupos controle (9 a 12%) ($p \leq 0,05$). No teste de memória, o grupo TC apresentou 9% de melhora no desempenho no teste de memória espacial no *Barnes Maze* em comparação ao grupo SC ($p < 0,05$), sugerindo melhora na memória espacial induzida por treinamento de força. Entretanto, tanto o grupo TT quanto o grupo ST apresentaram pior desempenho em comparação ao grupo SC e ao grupo (22% e 46% respectivamente) ($p < 0,05$). Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos TT e ST ($p > 0,05$). Os resultados sugerem que o abuso de EA durante a fase adolescente de ratos, mesmo quando descontinuado, está associado à hipertensão, aumento da modulação simpática e déficits de memória espacial em ratos adultos. Além disso, enquanto o treinamento de força melhora a memória espacial, o uso abusivo de EA anula os efeitos benéficos do exercício sobre esse parâmetro cognitivo.

Palavras-chave: Esteroides anabolizantes; pressão arterial; memória espacial

ABSTRACT

COSTA, César Rafael Marins. **Impact of anabolic steroid abuse associated with strength training during adolescence on the cardiovascular system and memory of adult wistar rats.** 2024. 83p. Tese (Doctor in Physiological Science). Institute of Biological Sciences and Health, Department of Physiological Sciences, Federal Rural University of Rio de Janeiro, Seropedica, RJ, 2024.

Anabolic steroid (AS) abuse is a global phenomenon, but little is known about its late effects, especially on blood pressure, cardiac autonomic modulation, and memory in adults who used AE during adolescence. Therefore, the aim of this study was to investigate changes in blood pressure, cardiac autonomic modulation, and memory in adult rats after the use of EA combined with strength training during the young phase. The present study was approved by the Ethics Committee on the Use of Animals - ICBS, under protocol number 5306/2016-51. A total of 20 male Wistar rats provided by the DCFis/UFRJ Rodent Vivarium were used. The animals were divided into 4 groups: trained control with vehicle administration (TC, n=4), sedentary control with vehicle administration (SC, n=4), trained with testosterone propionate administration (TT, n=4) and sedentary with vehicle administration. administration of testosterone propionate (ST, n=5). The strength training protocol was performed on an 80° inclined ladder and 1.1 meters high, three times a week for eight weeks. Blood pressure and autonomic modulation were evaluated and, at the end of the eight weeks, the animals were submitted to a spatial memory test at Barnes Maze. Statistical analyses were performed using two-way ANOVA with Bonferroni post-test, using the GraphPad Prism software (version 8.0), with a significance level of $P < 0.05$. The results are presented as mean \pm standard error of the mean. The ST and TST groups had a lower mean RR interval (15 to 9%) compared to the control groups ($p < 0.05$). In addition, the ST and TT groups had higher mean heart rates (9 to 12%) compared to the control groups ($p \leq 0.05$). Cardiac sympathetic modulation, assessed by the ratio of spectral power from low frequency to high frequency (BF/AF ratio), was higher in the ST and TT groups (250 to 323%) compared to the control groups ($p < 0.05$). In addition, the ST and TST groups had higher systolic blood pressure compared to the control groups (9 to 12%) ($p \leq 0.05$). In the memory test, the CT group showed a 9% improvement in performance in the spatial memory test at Barnes Maze compared to the SC group ($p < 0.05$), suggesting improvement in spatial memory induced by strength training. However, both the TST and ST groups had worse performance compared to the SC group and the group (22% and 46%, respectively) ($p < 0.05$). No significant differences were observed between the TST and ST groups ($p > 0.05$). The results suggest that AE abuse during the adolescent phase of rats, even when discontinued, is associated with hypertension, increased sympathetic modulation, and spatial memory deficits in adult rats. In addition, while strength training improves spatial memory, the abusive use of AE nullifies the beneficial effects of exercise on this cognitive parameter.

Key words: Anabolic steroids; blood pressure; spatial memory

LISTA DE ABREVIACÕES E SÍMBOLOS

- AF** - alta frequência
BF - baixa frequência
DDFVE - diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo
EAs – esteroides anabolizantes
ECG – eletrocardiograma
Eco - ecocardiograma
ERPP – espessura relativa da parede posterior
FC - frequência cardíaca
FEVE – fração de ejeção do ventrículo esquerdo
MBF - muito baixa frequência
NGF - fator de crescimento neural
NO - óxido nítrico
RMSSD - raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais consecutivos
SDNN - desvio padrão de todos os intervalos RR normais
SNAS - Sistema Nervoso Autônomo Simpático
SNC - Sistema Nervoso Central
UBF - ultra baixa frequência
VE - ventrículo esquerdo
VFC - variabilidade da frequência cardíaca

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 - As origens e os efeitos da testosterona ao longo da história da humanidade.....	1
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	3
2.1 - Esteroides Anabolizantes do uso ao abuso.....	3
2.2 - Propionato de Testosterona.....	4
2.3 - Alterações comportamentais.....	5
2.4 - Alterações cardiovasculares e autonômicas.....	7
2.5 - Protocolo de Treinamento Resistido em Estudo Animal.....	8
3. JUSTIFICATIVA	10
4. OBJETIVOS	11
4.1 - Objetivo Geral.....	11
4.2 - Objetivos específicos	11
5. MATERIAL E MÉTODOS	12
5.1 - Amostra e delineamento experimental	12
5.2 - Teste de memória (Barnes Maze Test) em ratos.....	13
5.3 - Registro Eletrocardiográfico (ECG) e estudo do controle autonômico cardíaco.....	15
5.3.1 <i>Análise de variabilidade da frequência cardíaca (VFC)</i>	16
5.4 - Registro de pressão arterial pelo método não invasivo.....	16
5.5 - Registro Ecodopplercardiográfico (ECO).....	17
6. PROTOCOLOS EXPERIMENTAIS	19
6.1 - Protocolo de Treinamento de Força em Ratos.....	19
6.2 - Análise Estatística	20
7. RESULTADOS	21
7.1 - Variação do Ganho de Peso corporal e Força.....	21
7.2 - Alterações comportamentais induzidas e tardias de ratos jovens.....	22
7.3 - Alterações hemodinâmicas de ratos jovens.....	25
7.4 - Alterações hemodinâmica tardias de ratos adultos.....	26
7.5 - Alterações autonômicas de ratos jovens.....	27
7.6 - Alterações autonômicas tardias de ratos adultos	32
7.7 - Alterações ecocardiográficas de ratos jovens.....	38
8. DISCUSSÃO.....	43
8.1 - Discussão resultados Força e Peso Corporal.....	43
8.2 - Discussão resultados Memória.....	44
8.3 - Discussão dos resultados da Pressão Arterial.....	49
8.4 - Discussão resultados Variabilidade da Frequência Cardíaca.....	51
8.5 - Discussão resultados Ecodopplercardiográfico (ECO).....	54
9. CONCLUSÃO.....	57
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	58

1. INTRODUÇÃO

1.1-As origens e os efeitos da testosterona ao longo da história da humanidade.

John Hunter em 1767 com seus estudos de técnicas de transplante de tecidos, realizou experimentos de extrato testicular, quase um século depois em 1849 Arnold Adolf Berthold vinculou as mudanças fisiológicas e comportamentais da castração a uma substância secretada pelos testículos. Charles Edouard Brown-Séquard em 1889, quando anunciou que sua auto-injeção de extratos testiculares durante 2 semanas resultou em aumento da força, resistência e no rejuvenescimento do corpo, das habilidades físicas e mentais. Em 1896, Zoth e Pregel a fim de investigar os efeitos na performance muscular e atlética, sugeriram primeiramente o uso do extrato testicular em atletas. Elgen Steinach em 1920 e Paul Niehans expandiram o trabalho de Brown-Séquard com tratamentos de rejuvenescimento envolvendo vasoligação, enxertos de tecidos e injeções celulares. Fred Koch e Lemuel McGee, em 1927, isolaram uma forma impura, mas potente da testosterona a partir de testículos de touro. Em 1935, Kàroly Gyula David, isolou o ingrediente crítico em tratamentos organoterapêuticos, a testosterona (FREEMAN 2001; BHASIN *et. al.*, 2021) posteriormente sendo possível realizar modificações em sua estrutura com o intuito de mimetizar ou potencializar algumas respostas fisiológicas da molécula de origem.

Sendo assim, o propionato de testosterona foi descoberto em 1936 e foi introduzido para uso médico em 1937. Ele foi o primeiro éster de testosterona a ser comercializado, além de ter sido a principal forma de testosterona usada na medicina até cerca de 1960.

Em meados de 1940, os esteroides anabolizantes (EAs) começaram a ser desenvolvidos a partir da capacidade de desenvolvimento de síntese laboratorial da testosterona por Leopold Ruzicka (1935) e Butenandt (1935). No início dos anos 1950 o objetivo farmacológico dos EAs em uso pelos atletas era promover o efeito anabólico ou de melhoria de desempenho, principalmente pelos levantadores de peso para melhorar sua força, enquanto tentava minimizar o efeito androgênico (MILLER, 1991).

As décadas de 1960 a 1980 foram a idade de ouro do uso de EAs nos esportes, o que gerou preocupação com os efeitos dos EAs nos atletas e resultou em audiências no Congresso dos EUA em 1988. Em 1990, duas agências governamentais, a *Canadian Anti-Doping Agency* e a *Australian Sport Drug Agency*, foram formadas para lidar com

drogas no esporte. A Primeira Conferência Mundial sobre Doping no Esporte resultou na formação da WADA em 2000, que por sua vez desenvolveu um Programa Mundial Antidopagem, que foi adotado por todos os esportes olímpicos tendo aprovação em mais de 160 países. A *U.S. Anti-Doping Agency* e a WADA trabalharam em conjunto para avançar na ciência da detecção de doping (BOWERS, 2012). No Brasil, o controle antidoping foi introduzido pela Federação de Futebol do Estado de São Paulo em 1974. Em 2003 foram realizados um total de 3.278 testes de doping sendo a maioria das substâncias encontradas durante os testes foram principalmente agentes anabólicos, representando 42% dos testes positivos (ROSE et al., 2004).

Atualmente o uso de substância ou método utilizado para melhorar o desempenho atlético de forma ilícita, violando as regras estabelecidas por organizações esportivas, particularmente EAs, passou de um problema restrito ao esporte a um problema de saúde pública (POPER et al., 2017; BHASIN et. al., 2021). Segundo Sjöqvist et al., (2008) as crescentes preocupações médicas sobre o uso indevido generalizado dessas substâncias iniciados em atletas está agora afetando a população em geral. Ao contrário da crença popular, a maioria dos usuários de EA não são atletas competitivos, mas simplesmente homens que usam essas drogas para aprimorarem o desempenho e melhorar a aparência pessoal (GANSON & CADET, 2019), às vezes por causa de distúrbios de imagem corporal (KANAYAMA & POPE, 2018; POPE, KHALSA & BHASIN, 2017), sendo cada vez mais crescente seu uso de forma ilícita em academias de treinamento de força.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1- Esteroides Anabolizantes do uso ao abuso.

A aplicação de EAs na medicina, como os derivados sintéticos da testosterona, é consentida para o tratamento várias doenças, tais como: osteoporose, em pacientes submetidos a transplante cardíaco (MUCHMORE *et al.*, 1991), na doença pulmonar obstrutiva crônica e em lesionados medulares (FERREIRA *et al.*, 1998) também como em terapia de reposição de testosterona em hipogonadismo masculino, quando a deficiência de testosterona for confirmada por características clínicas e exames bioquímicos (SWERDLOFF *et al.*, 2000; WANG *et al.* 2000). Em alguns casos, este tratamento é combinado com uma rotina de treinamento (FERREIRA *et al.* 1998; STRAWFORD *et al.*, 1999).

No entanto, alguns indivíduos usam EAs por outras razões, como melhoria do desempenho físico e até mesmo a modificação da aparência física por meio da obtenção ilícita dessas drogas (ANAWALT, 2018). Porém, dados da literatura sugerem que o consumo ilícito de esteroides anabolizantes está associado a ocorrências de disfunções cardiovasculares importantes, como infarto do miocárdio, hipertrofia cardíaca e morte súbita (KENNEDY & LAWRENCE, 1993; AHLGRIM & GUGLIN, 2009; LUIJKX *et al.*, 2013;), bem como fibrilação ventricular e arritmias cardíacas em geral (BARAVATI *et al.*, 2015). Chaves *et al.* (2013) demonstraram que altas doses de esteroides anabolizantes diminuem a cardioproteção fornecida pelo exercício físico, bloqueando seus efeitos positivos sobre a atividade das enzimas antioxidantes em ratos. Contudo, a popularidade da prática de musculação entre os adolescentes aumentou bastante nos últimos anos (MINEIRO *et al.*, 2016), sendo considerada um fator importante no fornecimento de mudanças morfológicas significativas, associadas à perspectiva do corpo perfeito (ABRAHIN *et al.*, 2013). Isto é de grande relevância pois os treinamentos de alta intensidade associados ao uso de EAs tem crescido na população mundial.

A prevalência de consumo de EAs principalmente entre adolescentes, em diversos países do mundo tem crescido de forma alarmante (DURANT *et al.*, 1993; NILSSON, 1995; SCOTT *et al.*, 1996; NILSSON *et al.*, 2001; THORLINDSSON & HALLDORSSON, 2010; CARREGOSA & FARO, 2016; DE OLIVEIRA *et al.*, 2019) e os protocolos de utilização adotados por estes indivíduos variam bastante, sendo frequentemente caracterizados por usos abusivos (HUIE, 1994; MARAVELIAS *et al.*,

2005; PAGONIS *et al.*, 2006; PARKINSON & EVANS, 2006; COHEN *et. al.*, 2007; IP *et. al.*, 2011). Os adolescentes consideram o uso de EA para obter mudanças em seus corpos de maneira mais rápida, apesar de conhecerem os riscos à saúde, mesmo sem conhecer os efeitos adversos ao uso de EAs para fins estéticos (KERSEY *et. al.*, 2013; DE OLIVEIRA, BOCALINI & MARTINS FILHO, 2019). As evidências sugerem que o aumento do uso de EA entre jovens de diferentes classes sociais pode representar um grande problema de saúde pública (DE OLIVEIRA, BOCALINI, & MARTINS FILHO, 2019).

2.2 - Propionato de Testosterona.

A testosterona é o principal androgênio e tem efeitos androgênicos (masculinização) e anabólicos (construção de tecido), sendo sintetizada a partir do colesterol pelas vias Δ -4 ou Δ -5 por meio da ação sequencial de várias enzimas (BHASIN *et al.*, 2021). Nos homens, > 95% da testosterona é sintetizada nas células de Leydig dos testículos (com contribuições adrenais menores) e outros locais periféricos, sob o controle do eixo hipotálamo-pituitária anterior-gonadal, onde o hormônio liberador de gonadotrofina estimula a liberação do hormônio luteinizante (FREEMAN *et al.*, 2001). Homens saudáveis produzem aproximadamente 4 a 9 mg de testosterona por dia ($10\text{--}35 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ circulante no sangue) enquanto as mulheres têm aproximadamente 0,5 a $2,3 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ de testosterona circulante no sangue (HOFFMAN *et al.*, 2009).

A testosterona estimula a síntese de proteínas específicas atravessando a membrana celular e se ligando a um receptor no núcleo, ativando genes específicos (FREEMAN *et al.*, 2001; SHIRPOOR, 2019).

Segundo Fernandez (2009), Basaria (2010), Kicman (2008) e Rocha (2014) os esteroides androgênicos anabolizantes são divididos em: 1. Ésteres de testosterona (injetáveis): cipionato, enantato e propionato de testosterona. 2. Androgênios sintéticos: danazol, estanazolol, decanoato de nandrolona entre outros. 3. Precursores androgênicos: androstenediona e o dihidroepiandrotestosterona (DHEA). Dentre os quais podemos destacar o propionato de testosterona como sendo o mais utilizado em academias de musculação de classe média e populares devido ao seu baixo custo e fácil acesso no mercado paralelo (IRIART *et al.*, 2009; OLIVEIRA & NETO, 2018; GOODMAN, POPE & BHASIN, 2019).

O propionato de testosterona é uma das versões sintéticas da testosterona, considerada uma forma natural e bioidêntica de testosterona (SANTORO *et al.*, 2016), porém, com apenas duas cadeias de carbono adicionadas à sua composição, de ação curta e rápida no organismo humano (MORTON & HALL, 1999; ELKS, 2014), usada principalmente no tratamento de hipogonadismo, oligospermia e impotência (LLEWELLYN, 2011; NIESCHLAG, BEHRE & NIESCHLAG, 2012), sendo comprovado que o propionato e qualquer outra versão sintética da testosterona é capaz de elevar os níveis de testosterona no corpo humano (KORENCHEVSKY, DENNISON & ELDRIDGE, 1937).

O propionato de testosterona é administrado em óleo por meio de injeção intramuscular, apresentando uma meia-vida de eliminação relativamente curta e tempo médio de residência de 2 dias e 4 dias, respectivamente (BEHRE *et al.*, 1999; NIESCHLAG *et al.*, 2011). Devido a sua curta duração de ação deve ser administrado duas a três vezes por semana (YEUNG, ESCALANTE & GAGEL, 2009).

2.3 - Alterações comportamentais.

O exercício físico por si, possui impactos positivos sobre o comportamento afetivo e, dependendo das circunstâncias, pode diminuir a ansiedade em seres humanos de ambos os sexos (MANGER e MOTTA, 2005; HERRING *et al.*, 2010; HERRING *et al.*, 2011). No entanto, ainda não estão claros na literatura os efeitos dos EAs associados ao exercício anaeróbico intermitente de alta intensidade sobre as alterações comportamentais tanto em seres humanos como em animais experimentais.

No que diz respeito ao humor, há correlação positiva significativa das concentrações de androgênios endógenos, com uma sensação de bem-estar e alegria, e correlações negativas com a depressão e ansiedade (POPE & KATZ, 2004). Porém, Silva *et al.*, (2002) apontam a correlação entre o uso indiscriminado de EAs e atos agressivos em geral, destacando-se mudanças súbitas de temperamento, síndromes comportamentais e, inclusive crimes contra a propriedade. Além disso, aumento da irritabilidade, raiva e hostilidade, ciúme patológico, alterações da libido e sentimentos de invencibilidade também já foram relatados (SILVA, 2002; POPE & KATZ, 2004). Daigle (1990) encontrou correlação entre pessoas que utilizam de forma indiscriminada anabolizantes e um decréscimo na tolerância à frustração ou a insuficiente desempenho, especialmente em situações que envolviam provocação.

Lise *et al.*, (2009) promoveu estudos envolvendo jovens atletas usuários e não usuários de anabolizantes cujos resultados apontam para maior agressividade, maior impulsividade e menor cooperatividade do primeiro grupo em relação ao segundo. Sendo que tal agressividade em meninos adolescentes que usam EAs pode levar a crimes mais graves de agressão (roubo, estupro e/ou uso de armas) e comportamentos anti-sociais (criminalidade, bullying e/ou evasão escolar), por parte de alguns usuários em comparação com aqueles que não tenham histórico de abuso de EAs (HALLGREN *et al.*, 2015). O narcisismo patológico e a personalidade anti-social estão também relacionados com o uso de EAs.

Corrigan (1996) & Silva *et al.*, (2002) ainda formulam a hipótese de que casos de esquizofrenia aguda, manias, hipomanias, confusão mental, paranoia e depressão podem ser gerados pelo uso abusivo de EAs e podem estar relacionados com crises comportamentais, devido à alteração da função serotoninérgica causada pelo mesmo. Annitto & Layman (1980) acrescentam ainda que certos sintomas psicóticos agudos, como alucinações e ilusões não são incomuns.

A interrupção do uso de EAs determina uma síndrome de abstinência, durante a qual surgem sintomas adrenérgicos e *craving* (fissura), bem como depressão (LISE *et al.*, 2009). De fato, as evidências são tão consistentes que a Associação Psiquiátrica Americana (APA) em 1994 codificou o “transtorno de dependência do hormônio esteroide sexual” (KASHKIN & KLEBER, 1989).

No plano cognitivo, Silva *et al.*, (2002) encontraram com certa frequência sintomas como distração, esquecimento e confusão mental. Para Assunção (2002), o uso indevido de anabolizantes pode trazer consequências psicológicas ainda mais graves quando o usuário passa a apresentar sintomas de um transtorno dismórfico corporal (TDC), i.e., uma distorção de sua imagem corporal ao não se sentir musculoso o bastante em todo o seu corpo (dismorfia muscular). Segundo os estudos de Lumia & McGinnis (2010) e Clark & Henderson 2003, o cérebro adolescente, ainda em desenvolvimento, é mais suscetível aos efeitos negativos do uso de EAs. Tais efeitos durante esse período podem alterar os tipos de células e os padrões de atividade no hipotálamo (MORRISON *et al.*, 2016). Mesmo uma única administração de EAs em indivíduos tão vulneráveis às alterações hormonais, poderia afetar adversamente processos cognitivos, como aprendizado e memória (RAMOS-PRATTS *et al.*, 2013), alterações essas que não seriam vistas em usuários adultos (HENDERSON *et al.*, 2006), e acredita-se que muitas dessas mudanças sejam permanentes (CLARK *et al.*, 2006).

2.4 - Alterações cardiovasculares e autonômicas.

A utilização de EAs aumenta o risco de doenças cardiovasculares, o uso abusivo dessas substâncias tem sido frequentemente estudado (SESSA *et al.*, 2018a). Os efeitos adversos mais frequentes estão relacionados com a diminuição dos níveis plasmáticos de HDL (FRATI *et al.*, 2015a), aumento nos fatores de coagulação (ANSELL *et al.*, 1993), redução da sensibilidade barorreflexa e do balanço cardíaco autonômico (DOS SANTOS *et al.*, 2018). Além disso, causa aumento direto da ação cardiotóxica, cardiomegalia, insuficiência cardíaca e do risco de morte súbita em jovens usuários (FRATI *et al.*, 2015b; SESSA *et al.*, 2018b). Entretanto, a relação entre o uso abusivo de EA e os efeitos colaterais tardios, ou seja, na fase adulta, sobre o sistema cardiovascular ainda não estão claros na literatura.

A alta dose (5 mg/kg de decanoato de nandrolona) altera o remodelamento do ventrículo esquerdo induzida pelo exercício de roda voluntário (média > 2 km/dia em um período de 10 dias) e, posteriormente, reduz o efeito benéfico do aumento da espessura relativa da parede fisiológica (WOODIWISS *et al.*, 2000).

O tratamento crônico com DECA (10 mg/kg durante 10 semanas), em ratos, prejudica a regulação autônoma cardíaca tônica por reduzir a modulação parassimpática e aumentar a modulação simpática, o que por sua vez pode fornecer um mecanismo-chave para arritmia induzida por esteroides anabólicos e morte cardíaca súbita (PEREIRA-JUNIOR *et al.*, 2006).

O abuso crônico da EAs resulta em diferentes padrões de alterações patológicas, que dependem do tipo, dose, frequência e modo de uso. Segundo Riezzo *et al.*, (2011), a dificuldade em interpretar dados experimentais sobre animais (camundongos e ratos) reside na diversidade dos experimentos (a diversidade de substâncias, que mostram diferentes propriedades, diferentes modelos animais, camundongos/ratos por sexo e idade, duração do tratamento com EAs, dosagens utilizadas, tipo, escopo e duração do exercício). Embora, estudos relativos a alterações comportamentais, autonômicas e cardiovasculares induzidas por EAs sejam facilmente encontrados na literatura, o mesmo já não se observa quando esses parâmetros são analisados em conjunto (no mesmo estudo) e, ainda mais raro, quando se procura trabalhos que tentaram caracterizar alterações tardias, isto é, repercussão na fase adulta do uso abusivo de EAs na adolescência (no caso dos modelos, a administração na fase juvenil dos animais). Uma vez que, algumas das repercussões nos comportamentos sociais podem até não ser

evidentes até a idade adulta, mesmo quando o uso do EAs foi descontinuado (OLIVARES *et al.*, 2014; SALAS-RAMIREZ *et al.*, 2010; RAINER *et al.*, 2014). Portanto, nesse modelo de estudo buscamos avaliar os impactos de efeitos tardios induzidos por anabolizantes associados ao treinamento de alta intensidade em ratos.

2.5 - Protocolo de Treinamento Resistido em Estudo Animal.

O exercício físico resistido foi escolhido nesse estudo pois a literatura tende a falhar em reproduzir o que acontece na realidade em seres humanos, pois muitos dos trabalhos associam o uso de anabolizantes com exercícios aeróbicos como natação (SEENE; VIRU, 1982; BAUMAN; RICHERSON; BRITT, 1988; DIMAURO; BALNAVE; SHOREY, 1992; ROCHA *et al.*, 2007; NARAGHI *et al.*, 2010; SHOKRI *et al.*, 2010; SELAKOVIC *et al.*, 2017) e esteira motorizada (TAGARAKIS *et al.*, 2000; SABORIDO *et al.*, 2010; CHAVES *et al.*, 2013; FONTANA *et al.*, 2013; BARAVATI *et al.*, 2015; CAMILETTI-MOIRON *et al.*, 2015), quando o que acontece mais frequentemente na prática é o uso dessas substâncias largamente associado com exercícios anaeróbios de alta intensidade que promovam hipertrofia muscular, como o treinamento de força. No entanto, alguns estudos que utilizam modelos de treinamento vêm sendo propostos ao longo do tempo, com resultados variáveis e por vezes conflitantes. Contudo, todos eles utilizam reforço negativo ao ensinar os animais o aprendizado da tarefa, por exemplo, choque elétrico (NOTOMI *et al.*, 2000; HERNANDEZ *et al.*, 2000; NILSSON *et al.*, 2010), privação alimentar (YARASHESKI *et al.*, 1990; WIRTH *et al.*, 2003) ou até mesmo submersão em água (CUNHA *et al.*, 2005, DE SOUZA *et al.*, 2011, HARAGUCHI *et al.*, 2011), sendo que tais condicionamentos podem interferir de alguma forma na variável estudada. Sendo assim, estímulos altamente estressantes podem suprimir ou até exacerbar certos tipos de comportamento no animal (LUPIEN *et al.*, 2007; LI *et al.*, 2008; DEAK *et al.*, 2013).

Portanto, o uso de um método de treinamento resistido e processo de aprendizado sem reforço negativo tem sido de interesse significativo para a comunidade de pesquisa, a fim de eliminar tais estímulos no animal evitando possíveis efeitos de mascaramento nos resultados (CASSADILHAS *et al.*, 2013). Nesse sentido, desenvolver um modelo animal de exercícios resistidos que se assemelha muito ao treinamento em humanos que limitem o uso de estímulos potencialmente estressantes e minimizem a contribuição de

fatores aeróbicos foram críticos para examinar o exercício resistido e a função do SNC (STRICKLAND & SMITH, 2016).

Dessa forma, o modelo de treinamento de subir escadas com cargas variáveis presas à cauda tem sido um dos modelos mais populares de treinamento de resistência (DUNCAN *et al.*, 1998; HORNBERGER & FARRAR, 2004; CASSILHAS *et al.*, 2012a, 2012b, 2013; NOKIA *et al.*, 2016; STRICKLAND *et al.*, 2016), sendo utilizado como uma adaptação de modelo de treinamento resistido progressivo em ratos, mostrado melhoria na homeostase metabólica e qualidade de vida (RODRIGUES, BORIN & SILVA, 2017) também hipertrofia dos músculos gastrocnemius, flexor digitorum longus e plantaris, o que mostra a validade deste protocolo para o treinamento resistido (CASSILHAS *et al.*, 2013) sendo o método de treinamento semelhante aos métodos de resistência popular usados por atletas humanos e usados em estudos em laboratório (CHARRO *et al.*, 2010). Segundo Strickland e Smith (2016), os modelos de escada mostraram utilidade relativa no estudo da atividade do SNC, limitando a dor, o estresse e o envolvimento aeróbico no exercício.

3. JUSTIFICATIVA

O abuso de esteroides anabolizantes (EAs) há algum tempo já é considerado um fenômeno de escala mundial, apesar da limitação dos estudos epidemiológicos (KERSEY *et al.*, 2012). Em Portugal, os dados da Autoridade Antidopagem de Portugal (ADop) referem que 10-13% dos controles positivos diziam respeito à utilização de EA nos anos de 2011 e 2012 (ver <http://www.adop.pt>). Porém, estudos em amadores ainda são excipientes. Um estudo realizado nos ginásios do Grande Porto revelou que 63,6% dos praticantes de musculação já tinham usado EAs (RIBEIRO, 2011). O consumo de EAs inicia-se geralmente em idades jovens (durante ou logo a seguir à adolescência), predominantemente em indivíduos do sexo masculino (RIBEIRO, 2011). Nos Estados Unidos, um estudo realizado em 2005 que envolveu 3 mil adolescentes revelou que 4-6% dos meninos e 2% das meninas já tinham experimentado, tendo a maioria (67%) iniciado o consumo por volta dos 16 anos e 40% tinha usado múltiplos ciclos de tratamento (RIBEIRO, 2011).

Dados da literatura sugerem que o consumo ilícito de esteroides anabolizantes está associado a ocorrências de disfunções cardiovasculares importantes, como infarto do miocárdio, hipertrofia cardíaca e morte súbita (KENNEDY & LAWRENCE, 1993), bem como fibrilação ventricular e arritmias cardíacas em geral (BARAVATI *et al.*, 2015). Chaves *et al.*, (2013) demonstraram que altas doses de esteroides anabolizantes diminuem a cardioproteção fornecida pelo exercício físico, bloqueando seus efeitos positivos sobre a atividade das enzimas antioxidantes em ratos. Isto é de grande relevância pois os treinamentos de alta intensidade associados ao uso de EAs tem crescido na população mundial, mesmo pouco se sabendo sobre as consequências desta prática na saúde do indivíduo.

Embora as alterações cardiovasculares e comportamentais induzidas por esteroides anabolizantes, principalmente aquelas relacionadas ao infarto do miocárdio, arritmias cardíacas, a ansiedade, agressividade e depressão, sejam facilmente encontrados na literatura, até o presente momento não se conhecemos efeitos tardios nas alterações fisiológicas induzidas pelo EAs, bem como, sua influência sobre os efeitos benéficos tardios do treinamento físico. Ademais, estudos utilizando modelo de uso abusivo de EAs associado ao treinamento de força são inexistentes na literatura.

Portanto, espera-se que o presente estudo forneça bases científico-experimentais necessárias para o melhor entendimento da relação tardia entre o uso abusivo de EAs e o

exercício físico, utilizando-se para tanto um modelo de exercício físico resistido associado a administração de EA em ratos.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Em conjunto, o objetivo geral desse estudo é observar as alterações comportamentais, cardiovasculares e autonômicas tardias (fase adulta de ratos) induzidas pelo uso abusivo de esteroides anabolizantes associados com o exercício anaeróbio intermitente de alta intensidade em ratos adolescentes. A hipótese fundamental é a de que o uso do EA na fase juvenil pode acarretar em alterações fisiológicas persistentes em longo prazo (fase adulta), mesmo quando a administração de EA é descontinuada.

4.2 Objetivos específicos

Estudar os efeitos tardios (fase adulta) do treinamento de força associado a administração de esteróide anabolizante em ratos jovens na(o):

- Memória espacial e aprendizado;
- Função e geometria cardíaca;
- Hemodinâmica cardiovascular (pressão arterial);
- Balanço simpato-vagal cardíaco.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 – Amostra e delineamento experimental

Todos os procedimentos foram submetidos e aprovados pelo comitê de ética da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro sob o protocolo de número: 5306/2016-51 e estão em consonância com as legislações vigentes. Foram utilizados neste estudo 20 ratos *Wistar* machos, obtidos do Biotério de Roedores do Departamento de Ciências Fisiológicas (DCFis – ICBS – UFRRJ) mantidos em caixas coletivas (contendo 4 a 5 animais cada) no Biotério de Manutenção do DCFis (ICBS – UFRRJ), ciclo claro-escuro de 12/12 horas (luz acesa entre as 06:00 e as 18:00 horas), temperatura de $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$, e com acesso ad libitum à água e à ração. Para minimizar o estresse inespecífico, estes foram manuseados diariamente durante a semana anterior aos experimentos.

Os animais foram divididos aleatoriamente em quatro grupos experimentais:

- Sedentário Controle (SC, n = 5): controle sedentário que não esteve sob tratamento medicamentoso.
- Sedentário + Testosterona (ST, n = 5): sedentário tratado com propionato de testosterona.
- Treinado Controle (TC, n = 5): treinado e tratado com veículo.
- Treinado + Testosterona (TT, n = 5): treinado tratado com propionato de testosterona.

O protocolo experimental está representado na Figura 1. Ratos machos pré-púberes (dia 26 pós-natal, P26) foram distribuídos aleatoriamente nos grupos supracitados sendo os grupos ST e TT administrados com propionato de testosterona (Perinon®, Laboratório Perini-Brasil, 5 mg kg⁻¹ peso corporal). Os grupos controles do tratamento com EA (SC e TC) receberam volume igual de veículo (óleo de milho), ambos por via intramuscular (sempre entre 10:00 e 11:00 da manhã) com cinco injeções por semana durante 8 semanas como descrito anteriormente (OLIVARES *et al.*, 2014). A dose de EA utilizada no presente estudo foi de acordo com a dose utilizada em outros estudos de modelo animal caracterizado como dose de abuso de EA (OLIVARES *et al.*, 2014; MCGINNIS *et al.*, 2002; BREUER *et al.*, 2001). O treinamento de força nos grupos TC e TT foi realizado durante o mesmo período de injeção de EA ou veículo.

Tanto os tratamentos como o treinamento físico (durante 8 semanas da fase pré-puberal/puberal dos ratos) foram interrompidos por 21 dias (~ 3 semanas) e as possíveis repercussões desse tratamento/treinamento foram avaliadas somente a partir da 11^a semana após o início dos experimentos.

Assim, as avaliações comportamentais, autonômicas e cardiovasculares foram realizadas entre a 12^a e 14^a semanas e o estudo *pós-mortem* (patologia) foi realizado no final do protocolo, isto é, ao cabo da semana 14 como mostrado na Figura 1.

Importante ressaltar que os animais que foram utilizados nos testes comportamentais, foram diferentes daqueles dos estudos autonômico e cardiovascular para que uma modalidade de teste não interfira com a do outro e induza a falsos resultados experimentais.

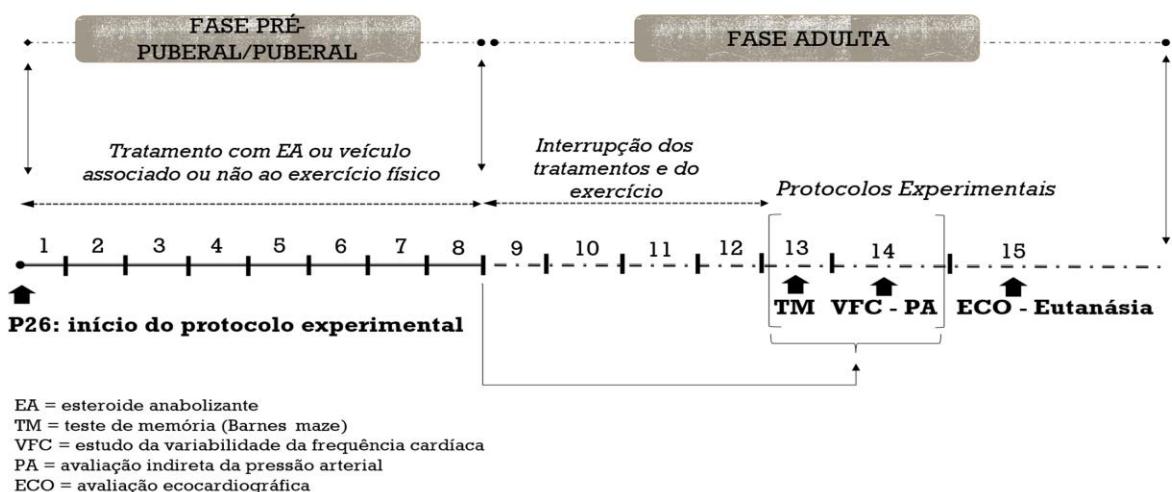


Figura 1. Delineamento experimental. O tratamento com EA (propionato de testosterona) associado ou não ao exercício se inicia aos 26 dias de vida dos animais e perdura até a 11^a semana de vida, fase em que os animais se tornam adultos. Após uma interrupção de três semanas nos tratamentos e no treinamento, os animais foram submetidos a uma bateria de testes comportamentais ou avaliações da variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial, 4-6 semanas após a interrupção.

5.2 - Teste de memória (Barnes Maze Test) em ratos.

Para avaliação das alterações mnemônicas os animais ($n = 20$, 5 por grupo experimental por teste) foram submetidos ao teste de memória. Durante cada teste, os experimentadores ficaram do lado de fora da sala de comportamento, entrando na sala apenas após o teste para retirada dos animais e higienização dos aparelhos com álcool

10%. Todos os testes foram gravados e os parâmetros comportamentais foram analisados posteriormente por dois experientes pesquisadores.

O aparelho utilizado originalmente descrito por Barnes (1979) e adaptado de Mclay, Freeman e Zadina (1998), é uma tarefa de memória espacial que requer que os animais aprendam a posição de um buraco que pode ser usado para escapar da superfície aberta e iluminada do labirinto que consiste em um disco plano de polietileno circular branco (122 cm de diâmetro) com 16 orifícios circulares (4,45 cm de diâmetro) em torno de seu perímetro localizados a 1,3 cm da borda do labirinto que permite ao animal sair do labirinto em uma caixa de fuga. Trilhos semelhantes a gavetas de metal foram colocados abaixo de quatro dos orifícios (4, 8, 12 e 16) de modo que uma caixa de plástico preta (13 cm × 29 cm × 14 cm) pudesse ser posicionada abaixo deles. Uma rampa feita de chapa de metal e coberta com tela de arame é colocada na caixa de escape para permitir que camundongos descessem da superfície do labirinto para dentro da caixa de escape. O labirinto foi elevado 1,4 m acima do solo para evitar saltos espontâneos para o chão. Para motivação aversiva, duas luzes de inundação (150W) foram posicionadas 155 cm acima do centro do labirinto. Uma campainha (0-37,2 kHz, 89 dB) foi pendurada a 15 cm acima do centro do labirinto e usada para um estímulo auditivo aversivo. Um tubo de cloreto de polivinila azul (8 cm de diâmetro, 12,5 cm de altura) foi usado para manter os ratos no início de cada tentativa, e foi elevado do centro do labirinto para o teto através de um sistema de polias para iniciar cada tentativa. O labirinto Barnes foi posicionado no centro de uma sala de 2,6 m × 5,1 m. Dicas visuais extra-labirinto como formas geométricas (triângulo, retângulo, círculo) feitas de tábua de bristol foram colocadas nas paredes da sala. Uma câmera (Sony SSC-M183) foi colocada 1,7 m acima do centro do labirinto para gravar as tentativas (5 quadros por segundo) para o sistema de rastreamento Limelight (Actimetrics), que é uma ferramenta que permite monitorar e analisar o desempenho de atividades e processos em tempo real em um computador personalizado.

Os animais foram habituados ao labirinto durante 1 dia antes do início do teste. Essa habituação consistiu em colocar o animal na caixa de fuga por 2 min, depois posicioná-lo diretamente no orifício que leva à caixa de fuga e permitir que ele permaneça na câmara por mais 2 min e, finalmente, colocando o animal em uma pequena câmara de quatro paredes contendo o orifício de fuga que permitia ao animal escapar deste teste de escolha única. A quantidade de tempo que um animal leva para

entrar no buraco no teste de uma escolha é medida como um controle para a motivação para entrar no buraco.

O teste então é iniciado colocando o animal sob o tubo no centro da plataforma circular em uma sala iluminada. Quando o tubo for levantado, o animal foi monitorado à medida que encontra seu caminho do centro da plataforma até a caixa de fuga. Cada animal receberá no máximo 4 minutos no labirinto em cada tentativa. A latência para entrar no túnel, erros (indicados pelo animal colocando o nariz ou as patas dianteiras na borda de um buraco onde não está a caixa de fuga), e a posição do rato no labirinto foram registrados. Se o rato encontrar o túnel antes de decorridos 4 min, foi deixado na caixa de fuga por 2 min e a tentativa foi encerrada; se o rato não encontrar caixa de fuga dentro de 4 min, ele foi coletado e colocado na caixa de fuga por 2 min. Em seguida o rato foi removido para sua gaiola por um período de descanso de 15 min, e então retornou para o labirinto para outra tentativa. O teste perdurou entre a familiarização e o teste em si em um período de 4 dias.

5.3 - Registro Eletrocardiográfico (ECG) e estudo do controle autonômico cardíaco.

O ECG foi realizado após a colocação de dois eletrodos de aproximadamente 1,5 centímetros de diâmetro colocados em nível precordial, um no hemitórax esquerdo e outro no direito (ambos a aproximadamente a 3 cm da linha esternal), sobre a pele previamente tricotomizada em toda a extensão torácica. Para a geração das séries temporais, batimento a batimento, o registro foi obtido do software de aquisição eletrocardiográfico do Departamento de Ciências Fisiológicas da UFRJ (Acknowledgement, versão 3.8.1 – ADInstruments) e convertido em formato .txt e exportado para outro software (Kubios HRV, versão 2.2).

Todos os animais foram rigorosamente avaliados no mesmo período do dia e em posição semelhante, para obter orientação coerente e magnitude dos vetores cardíacos.

5.3.1 Análise de variabilidade da frequência cardíaca (VFC)

Para o estudo do controle autonômico cardíaco, foi utilizada a análise da variabilidade da frequência acardíaca. Posteriormente a obtenção do ECG (como descrito acima), foi realizada a contagem dos picos R-R sucessivos em um intervalo de 10 minutos, gerando a série temporal em pontos de 100 ms usando uma frequência de interpolação de 10 Hz. Antes do cálculo da densidade do poder espectral, os segmentos foram inspecionados visualmente para a detecção de segmentos de ruídos para que os mesmos pudessem ser desprezados da análise. As séries interpoladas foram divididas em segmentos de 512 pontos (51,2 s). O espectro de potência foi obtido com uma decomposição rápida baseada no método de Fourier que requer intervalos iguais de tempo, e integrados em bandas de baixa (BF: 0,20 – 0,75 Hz) ou alta (AF: 0,75 – 3,0 Hz) frequências, e a janela Hamming (Método de Welch: 256 pontos (duração 25,6 s), 50% de sobreposição e resolução de 0,039 Hz) foi utilizada para minimizar os efeitos secundários (AUBERT *et al.*, 2009, PEREIRA-JUNIOR *et al.*, 2010).

Após a detecção do pico da onda R, foram gerados tacogramas de 10 minutos contando todas as flutuações cardíacas dentro deste período de tempo. No domínio do tempo, os índices obtidos foram os seguintes: média do intervalo RR, desvio padrão dos intervalos RR (SD), raiz quadrada das diferenças da média quadrada dos intervalos sucessivos RR (RMSSD) e percentagem de intervalos sucessivos RR em diferenças superiores a 5 ms (pNN50). Para análise espectral da VFC (domínio da frequência), os tacogramas foram redimensionados para intervalos iguais pelo método de interpolação cúbica, a 10 Hz, e a tendência linear foi removida. A potência (ms²) foi estimada como a área sob o espectro dentro dessas amplitudes de frequência (AUBERT *et al.*, 2009, PEREIRA-JUNIOR *et al.*, 2010). A medida relação BF/AF foi realizada para estudo do balanço entre o SNA simpático e parassimpático.

5.4 - Registro de pressão arterial pelo método não invasivo.

Para a avaliação da pressão arterial não-invasiva foi utilizado o pleismógrafo de cauda (Bonther®). O Pletismógrafo de cauda para ratos é um medidor de pressão arterial não-invasivo. Possui software de monitoramento e armazenamento de dados e dois manguitos independentes, sendo um deles ligado ao sensor - onde identifica batimentos e inchaço (com pressão máxima de 30mmHg), e outro ao estrangulador - onde estanca o

fluxo de sangue da cauda do rato (com pressão máxima de 300mmHg). Quando inicia o experimento, o batimento vai sendo estancado até 300mmHg, e começa a esvaziar lentamente. Durante o esvaziamento, quando ocorrer o início do batimento (ou início do inchaço), o aparelho indica a pressão sistólica, e após o término do inchaço, indica a pressão diastólica. Após o processo, os manguitos são esvaziados.

5.5 - Registro Ecodopplercardiográfico (ECO)

Para a realização do ecocardiograma, os animais foram anestesiados com gás isoflurano igual ao procedimento do infarto, tricotomizados na região do precórdio e examinados com o aparelho Vevo 770® *High-Resolution Imaging System* (VisualSonics, Ontário, Canada) com transdutor de 30 MHz. Os cortes ecocardiográficos obtidos seguirão a nomenclatura descrita pela Sociedade Americana de Ecocardiografia (ASE) e descrito por Sahn, Demaria e Kisslo (1978). O animal foi colocado em decúbito dorsal ou lateral esquerdo e as imagens longitudinais, transversais, e apicais sequencialmente obtidas. Estas foram gravadas em CD-ROM e posteriormente realizadas as análises e a digitalização das imagens representativas de cada animal.

O objetivo do uso de tal ferramenta foi analisar a geometria cardíaca e a função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo. A análise da geometria cardíaca foi feita por meio da utilização do modo bidimensional para a mensuração da área das cavidades ventriculares direita e esquerda ao final da diástole em corte transversal no nível dos músculos papilares. A análise ecodopplercardiográfica foi realizada por um único observador experiente da técnica, o qual desconhecia a procedência dos animais quanto aos grupos experimentais pertencentes (experimentador “cego”).

Todas as análises foram medidas em milímetros. A determinação da função sistólica do ventrículo esquerdo foi estabelecida através da análise da fração de ejeção a qual foi calculada pelo método de Simpson. Este método consiste na delimitação, com auxílio de um cursor, de toda a cavidade ventricular esquerda em sístole e em diástole de quatro cortes transversais (da base ao ápice) e um longitudinal (da saída da aorta ao ápice). O aparelho então calcula automaticamente o volume sistólico e o volume diastólico final fornecendo a fração de ejeção. Os animais foram avaliados ao final do protocolo de tratamento, e todos foram avaliados no período entre 08 e 12:00 horas. Os parâmetros ecocardiográficos avaliados estão de acordo com estudos anteriores

(OLIVARES *et al.*, 2004; YOSHIYAMA *et al.*, 2004) e que serão mostrados na sessão dos resultados foram então:

1. Geometria do ventrículo esquerdo:

- a) Massa do ventrículo esquerdo (mg);
- b) DDFVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (mm);
- c) ERPP: espessura relativa da parede posterior.

2. Função Sistólica:

- a) FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (%) pelo método Simpson (BEL *et al.*, 2003; YOSHIYAMA *et al.*, 2004).

6. PROTOCOLOS EXPERIMENTAIS

6.1 - Protocolo de Treinamento de Força em Ratos

O protocolo de treinamento de força foi o adaptado de Hornberger e Farrar (2004). Inicialmente os ratos foram familiarizados com o protocolo de treinamento resistido (TR), que consistiu em subidas em uma escada (1,1 x 0,18, 2 cm espaço entre os degraus) altura de 110 cm e 80° de inclinação (Duncan *et al.*, 1998) com uma carga fixada em sua cauda. Os ratos foram colocados na parte inferior da escada e adaptados com o ato de escalar, sendo inicialmente motivados através da aplicação de estímulos manuais em sua cauda. No topo da escada, existia uma gaiola de (20x20x20 cm) revestida de jornal para a acomodação dos animais no intervalo entre as séries (HORNBURGER Jr e FARRAR, 2004) onde o animal descansava 120 segundos entre cada escalada.

No momento em que a subida na escada ocorreu por 3 vezes consecutivas, sem a necessidade do incentivo na cauda, a familiarização se encerrou. Após a familiarização com a escada o programa de exercício foi realizado em 8 semanas de treinamento com frequência semanal de 3 vezes em um mesmo horário. A primeira sessão foi realizada com o intuito de determinar a carga de treino. Os animais subiram as escadas de 4-8 vezes carregando progressivamente cargas mais pesadas. Na escalada inicial a carga aplicada foi de 75% do peso corporal do animal. Após completar a primeira subida, foram adicionados 30 gramas ao aparato fixado em sua cauda e este procedimento foi sucessivamente repetido até que a carga alcançasse um peso, no qual o animal não conseguia escalar voluntariamente. A determinação dessa carga máxima encerrou a sessão de adaptação.

Posteriormente, as sessões de exercício foram realizadas com 4 escaladas utilizando 50%, 75%, 90% e 100% da carga máxima. No final de cada semana de treinamento o ajuste da carga foi realizado utilizando os métodos descritos acima, para a determinação da carga máxima. O programa de treinamento foi baseado no princípio da sobrecarga com números de repetições e descanso que mais se aproxima do treinamento em seres humanos. Portanto a cada semana foi adicionada uma sobrecarga na cauda do animal, próximo ao corpo com pesos de chumbo.

No grupo tratado, a administração do medicamento foi feita duas vezes por semana. Foram feitas aplicações intramusculares durante todo o protocolo de treinamento.

6.2 - Análise Estatística

A análise estatística foi utilizada para a comparação dos resultados apresentados pelos grupos experimentais. Para tanto, utilizamos a análise de variância univariada ou bivariada (ANOVA) com correções de *Brown-Forsythe* e *Welch* seguidos de variação individual computada para cada comparação através do teste T não pareado com correção de *Welch*. Em todos os testes, o grau mínimo de significância considerado foi 95% ($P < 0,05$) ou 99% ($P < 0,01$). Todos os cálculos foram realizados no computador através do programa GraphPad Prism® (Graphpad software, Version 8.0.2, Inc., San Diego, USA). Os valores foram descritos como média \pm EPM (erro padrão da média).

7. RESULTADOS

7.1 - Variação do Ganho de Peso corporal e Força

Avaliação do peso corporal dos animais foi avaliada continuamente ao longo do protocolo experimental. Sendo assim, foi possível observar uma atenuação do ganho de peso corporal nos animais que utilizaram o EA (ST e TT), independentemente do exercício, em relação aos animais do grupo controle (SC) e treinado (TC) ($p<0,05$).

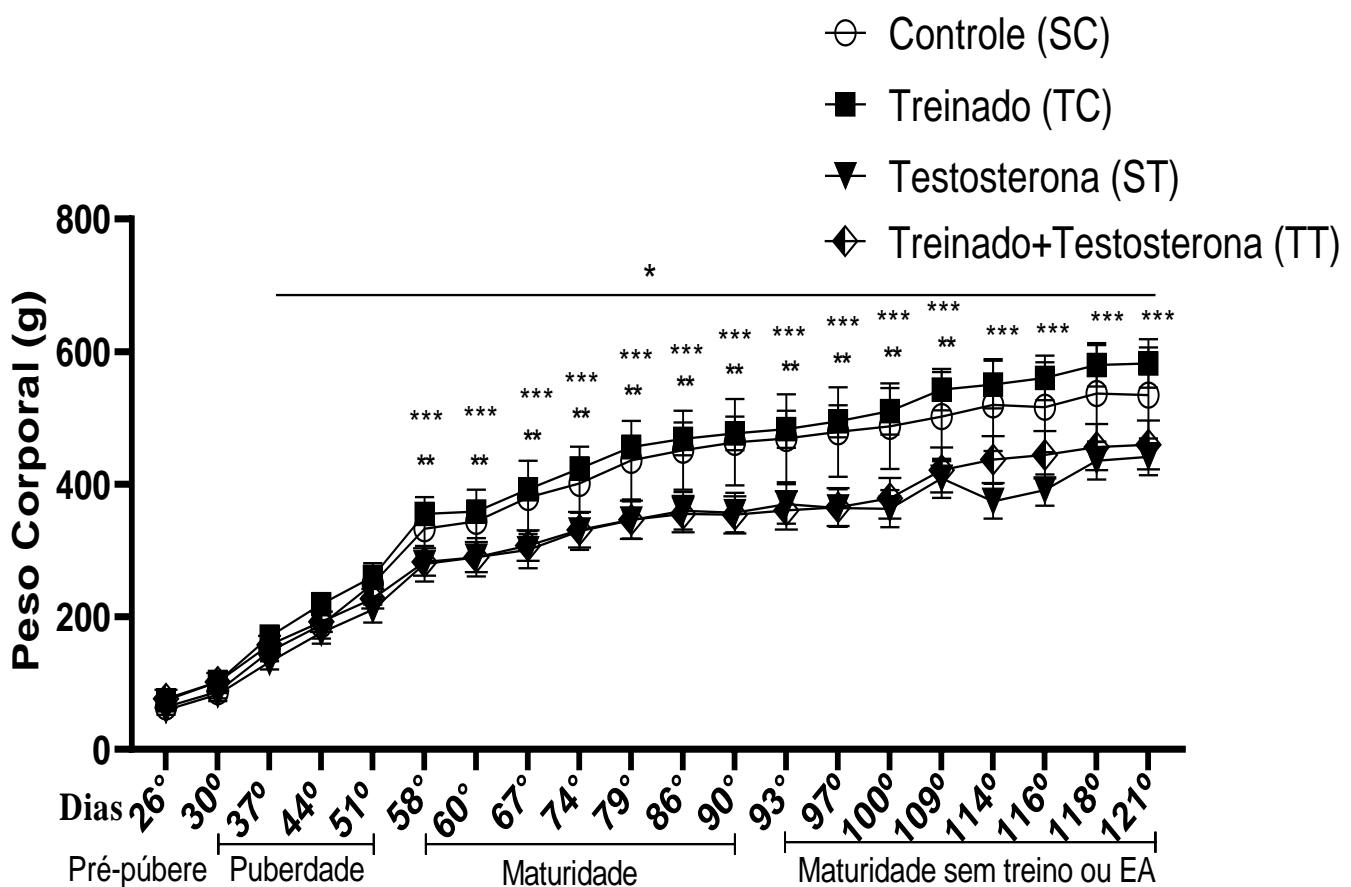


Figura 2. Ganho de peso corporal (g) dos animais ao longo das 8 semanas de protocolo experimental e após 4 semanas de interrupção nos tratamentos e no treinamento. *diferença significativa em relação ao momento Pré-púbere (26º dia); **diferença significativa em relação ao grupo Treinado+Testosterona (TT); ***diferença significativa em relação ao grupo Testosterona (ST).

Ao avaliarmos a capacidade de força dos animais ao longo de 8 semanas de treinamento, foi observado maior progressão de carga no grupo anabolizado (TT) em comparação ao grupo Treinado (TC), o que corresponde a um nível de força maior nesse grupo. Porém essa diferença somente foi observada a partir do 53º dia de vida dos animais e permaneceu elevada durante todo o protocolo de treinamento ($p<0,05$).

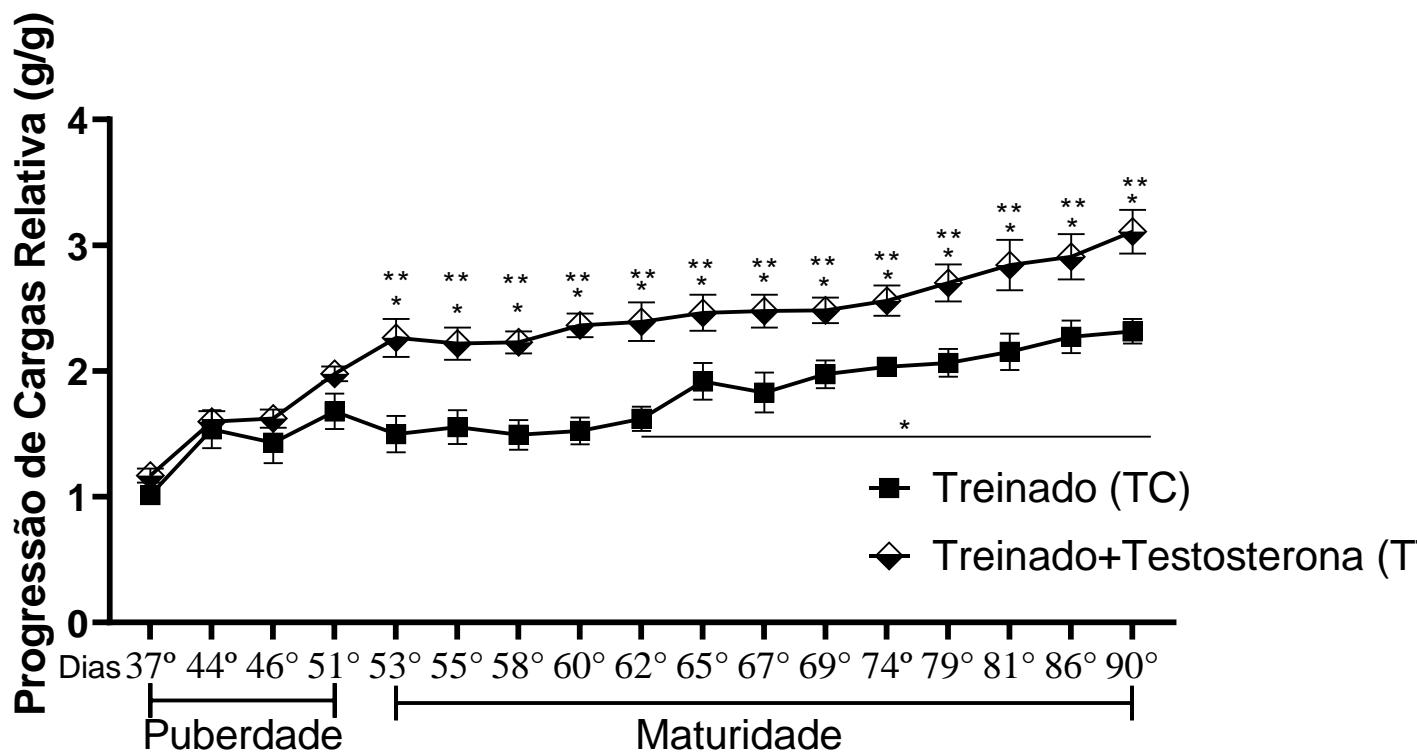


Figura 3. Progressão do ganho de força dos animais ao longo das 8 semanas de protocolo experimental. *diferença significativa em relação ao momento Puberdade (37º dia); **diferença significativa em relação ao grupo Treinado (TC).

7.2 - Alterações comportamentais de ratos adultos induzidas e tardias pelo uso abusivo de EAs associado ao treinamento de resistência na fase da adolescência

Após o período de 8 semanas de uso abusivo de EAs associado ao treinamento de resistência em ratos jovens, foi observado na fase adulta alterações comportamentais significativas. O grupo TC apresentou melhor performance no teste de memória no *Barnes Maze* em relação ao grupo SC ($17,92 \pm 1,61$ vs. $24,30 \pm 2,12$ segundos, respectivamente, $p = 0,0302$). No entanto, o grupo ST apresentou pior performance no *Barnes Maze* em relação ao grupo controle ($50,42 \pm 7,98$ vs. $24,30 \pm 2,12$ segundos,

respectivamente, $p = 0,0283$), assim como em relação ao grupo TC ($50,42 \pm 7,98$ vs. $17,92 \pm 1,61$ segundos, respectivamente, $p = 0,0139$). O mesmo foi observado no grupo TT tanto em relação ao grupo controle ($41,35 \pm 5,27$ vs. $24,30 \pm 2,12$ segundos, respectivamente, $p = 0,0400$), quanto em relação ao grupo TC ($41,35 \pm 5,27$ vs. $17,92 \pm 1,61$ segundos, respectivamente, $p = 0,0167$). Não foi observado nenhuma diferença significativa entre os grupos ST e TT ($p > 0,05$). Após 4 semanas da retirada no EA e do treinamento de resistência, foram observadas alterações comportamentais significativas. Os grupos ST e TT apresentaram pior performance no teste de memória de *Barnes Maze* em relação ao grupo controle (ST = $23,92 \pm 2,19$ vs. SC = $16,37 \pm 2,19$ segundos, $p = 0,0407$; TT = $29,10 \pm 1,09$ vs. SC = $16,37 \pm 2,19$ segundos, $p = 0,0023$), não havendo diferença significativa entre os grupos ST e TT ($p > 0,05$). Contudo grupo TC apresentou melhor performance no teste de *Barnes Maze* tanto em relação ao grupo ST ($17,81 \pm 0,96$ vs. $23,92 \pm 2,19$ segundos, respectivamente, $p = 0,0467$), quanto em relação ao grupo TT ($17,81 \pm 0,96$ vs. $29,10 \pm 1,09$ segundos, respectivamente, $p = 0,0002$). Não foi encontrado diferença significativa entre os grupos SC e TC ($p > 0,05$).

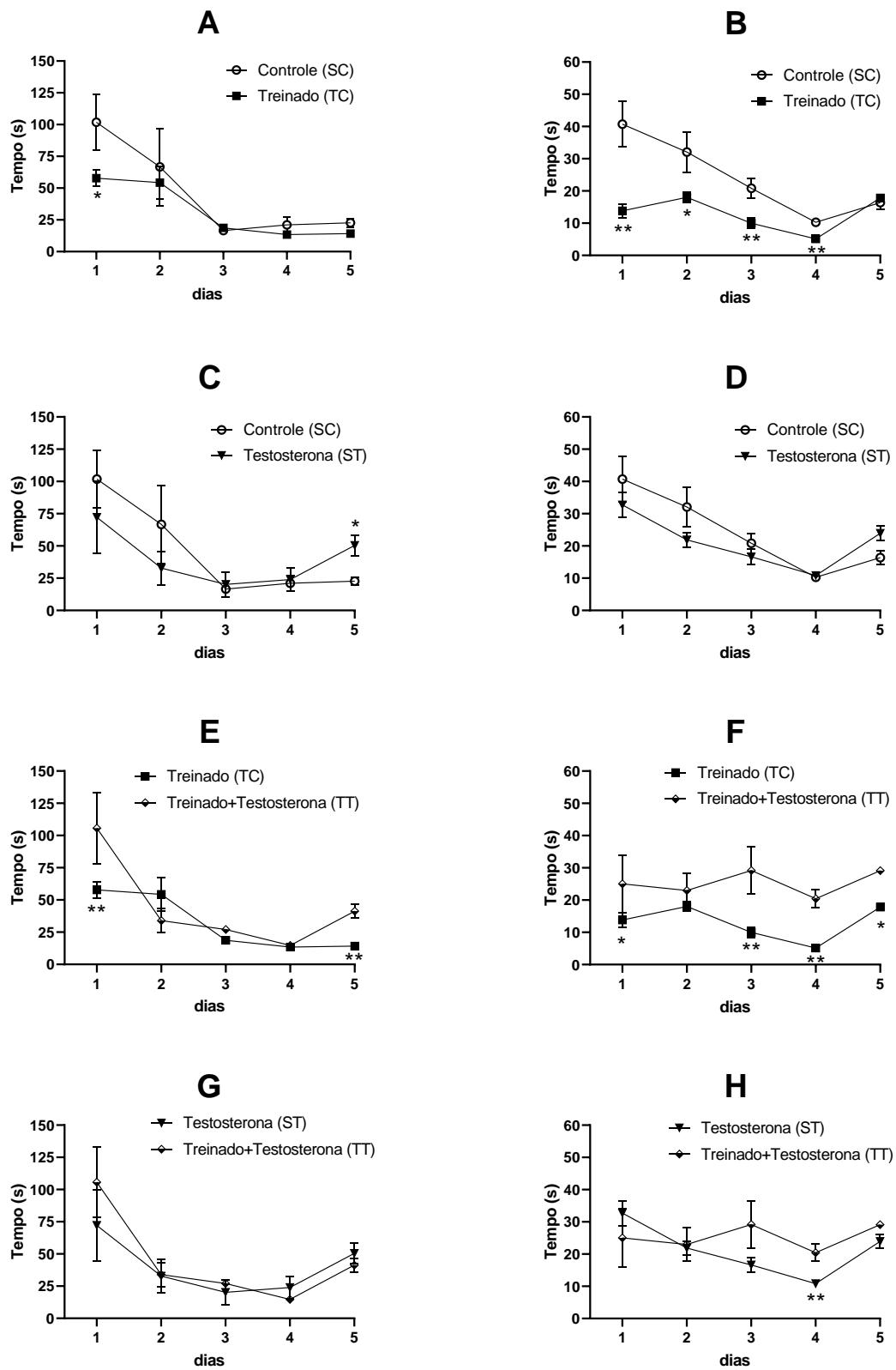


Figura 4. Teste de memória de *Barnes Maze*. Aquisição de memória dos animais ao longo de 8 semanas de tratamento com EA (propionato de testosterona) associado ou não ao treinamento de força e após 4 semanas de interrupção do tratamento e treinamento. **A:** comparação do grupo SC vs. TC ao longo de 8 semanas, **B:** comparação do grupo SC vs. TC após 4 semanas de interrupção do tratamento e treinamento, **C:** comparação do grupo SC vs. ST ao longo de 8 semanas, **D:** comparação do grupo SC vs. ST após 4 semanas de interrupção do tratamento e treinamento,

E: comparação do grupo TC vs. TT ao longo de 8 semanas, **F:** comparação do grupo TC vs. TT após 4 semanas de interrupção do tratamento e treinamento, **G:** comparação do grupo ST vs. TT ao longo de 8 semanas, **H:** comparação do grupo ST vs. TT após 4 semanas de interrupção do tratamento e treinamento. *diferença significativa ($p < 0,05$) em relação ao grupo controle (SC); **diferença significativa ($p < 0,05$) em relação ao grupo treinado (TC).

7.3 - Alterações hemodinâmicas de ratos adultos induzidas pelo uso abusivo de EAs associado ao treinamento de resistência na fase da adolescência.

Após o período de 8 semana de uso abusivo de EA associado ao treinamento de resistência em ratos jovens, foi observado na fase adulta alterações hemodinâmicas significativas. Os animais do grupo ST e TT apresentaram aumento significativo da pressão arterial sistólica (PAS) tanto em relação ao grupo SC ($ST = 131,3 \pm 2,16$ vs. $SC = 120,2 \pm 1,36$ mmHg, $p = 0,0041$; $TT = 133,9 \pm 2,64$ vs. $SC = 120,2 \pm 1,36$ mmHg, $p = 0,0038$), quanto em relação ao grupo TC ($ST = 131,3 \pm 2,16$ vs. $TC = 119,5 \pm 2,71$ mmHg, $p = 0,0104$; $TT = 133,9 \pm 2,64$ vs. $TC = 119,5 \pm 2,71$ mmHg, $p = 0,0053$), não havendo diferença significativa entre os grupos ST e TT ($p > 0,05$) assim como entre os grupos SC e TC ($p > 0,05$).

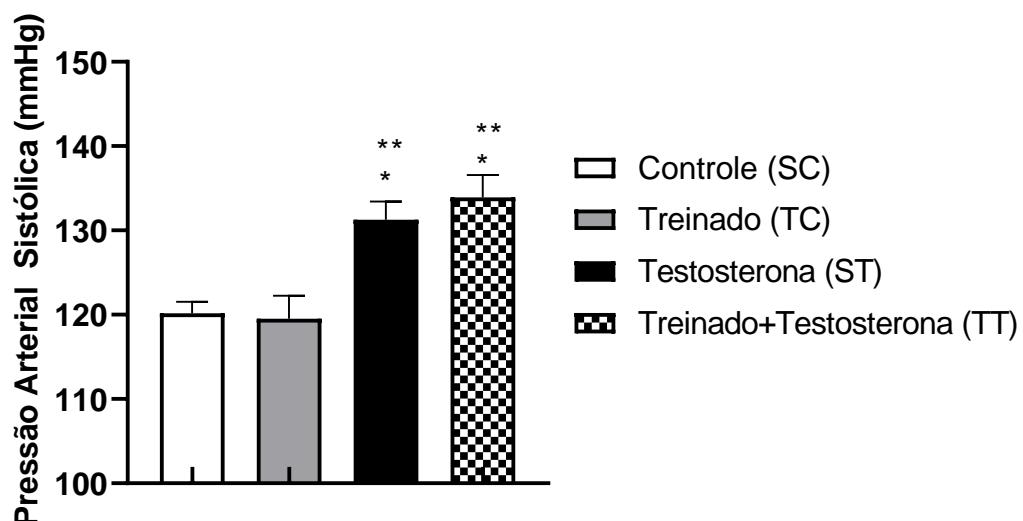


Figura 5. Avaliação da pressão arterial dos animais após 8 semanas de tratamento com EAs (propionato de testosterona) associado ou não ao treinamento de força. *diferença significativa ($p < 0,05$) em relação ao grupo controle (SC); **diferença significativa ($p < 0,05$) em relação ao grupo treinado (TC).

7.4 - Alterações hemodinâmica tardias de ratos adultos induzidas pelo uso abusivo de EAs associado ao treinamento de resistência na fase da adolescência

Após 4 semanas da retirada do EAs e do treinamento de resistência, foram observadas que as alterações hemodinâmicas na PAS permaneceram elevadas nos grupos ST e TT tanto em relação ao grupo controle (ST = $136,1 \pm 2,76$ vs. SC = $122,3 \pm 2,09$ mmHg, $p = 0,0027$; TT = $139,2 \pm 2,64$ vs. SC = $122,3 \pm 2,09$ mmHg, $p = 0,0013$), quanto em relação ao grupo TC (ST = $136,1 \pm 2,76$ vs. TC = $127,4 \pm 0,77$ mmHg, $p = 0,0135$; TT = $139,2 \pm 2,64$ vs. TC = $127,4 \pm 0,77$ mmHg, $p = 0,0003$), não havendo diferença significativa entre os grupos ST e TT ($p > 0,05$) assim como entre os grupos SC e TC ($p > 0,05$).

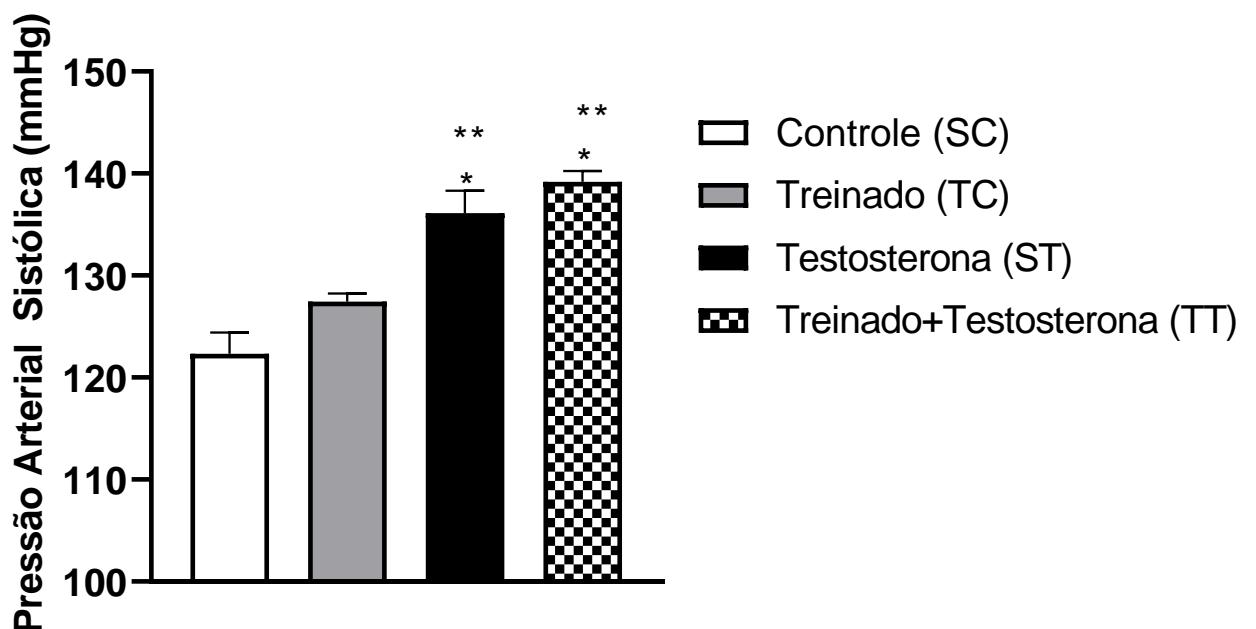


Figura 6. Avaliação da pressão arterial dos animais após 4 semanas interrupção nos tratamentos e no treinamento. *diferença significativa ($p < 0,05$) em relação ao grupo controle (SC); **diferença significativa ($p < 0,05$) em relação ao grupo treinado (TC).

7.5 - Alterações autonômicas de ratos adultos induzidas pelo uso abusivo de EAs associado ao treinamento de resistência na fase da adolescência

Após 8 semanas do protocolo experimental, foram observadas alterações autonômicas relevantes. A média da frequência cardíaca (FC) foi menor no grupo TC em comparação ao grupo SC ($322 \pm 5,27$ vs. $348,7 \pm 3,82$ bpm, respectivamente, $p =$

0,0359). No entanto os grupos ST e TT apresentaram média da FC maior em relação ao grupo SC ($ST = 381,1 \pm 8,98$ vs. $SC = 322 \pm 5,27$ bpm, $p = 0,0187$; $TT = 360,4 \pm 0,86$ vs. $SC = 322 \pm 5,27$ bpm, $p = 0,0355$) bem como em relação ao grupo TC ($ST = 381,1 \pm 8,98$ vs. $TC = 322 \pm 5,27$ bpm, $p = 0,0027$; $TT = 360,4 \pm 0,86$ vs. $TC = 322 \pm 5,27$ bpm, $p = 0,0052$). Não foi observado nenhuma diferença significativa entre os grupos ST e TT ($p > 0,05$).

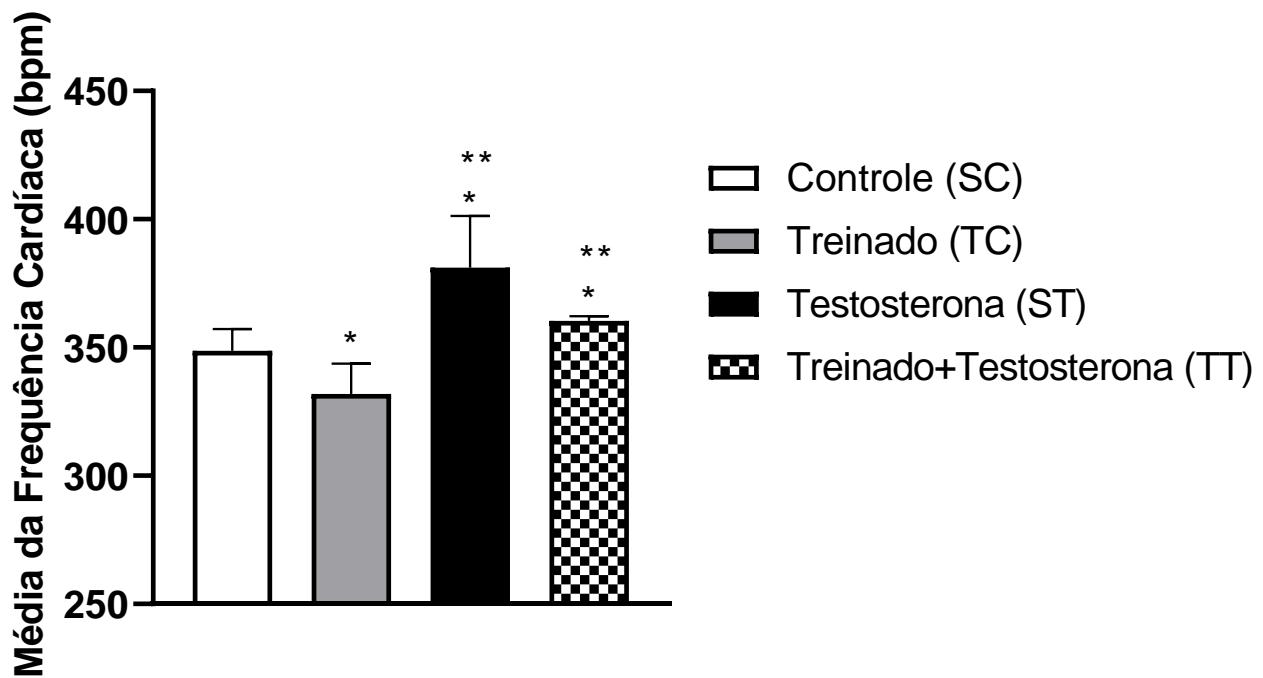


Figura 7. Avaliação da frequência cardíaca dos animais após 8 semanas de tratamento com EA (propionato de testosterona) associado ou não ao treinamento de força. *diferença significativa ($p < 0,05$) em relação ao grupo controle (SC); **diferença significativa ($p < 0,05$) em relação ao grupo treinado (TC).

A média dos intervalos R-R foi significativamente inferior nos grupos ST e TT quando comparados com o grupo SC ($ST = 158,2 \pm 3,66$ vs. $SC = 173,2 \pm 2,25$ ms, $p = 0,0109$; $TT = 166,9 \pm 0,54$ vs. $SC = 173,2 \pm 2,25$ ms, $p = 0,0466$) não havendo diferença significativa entre os grupos ST e TT ($p > 0,05$). Contudo, o grupo TC apresentou média dos intervalos R-R maior em relação aos grupos ST ($158,2 \pm 0,54$ vs. $181,2 \pm 2,88$ ms, respectivamente, $p = 0,00167$) e TT ($166,9 \pm 3,66$ vs. $181,2 \pm 2,88$ ms, respectivamente, $p = 0,0013$) não havendo diferença significativa entre os grupos SC e TC ($p > 0,05$).

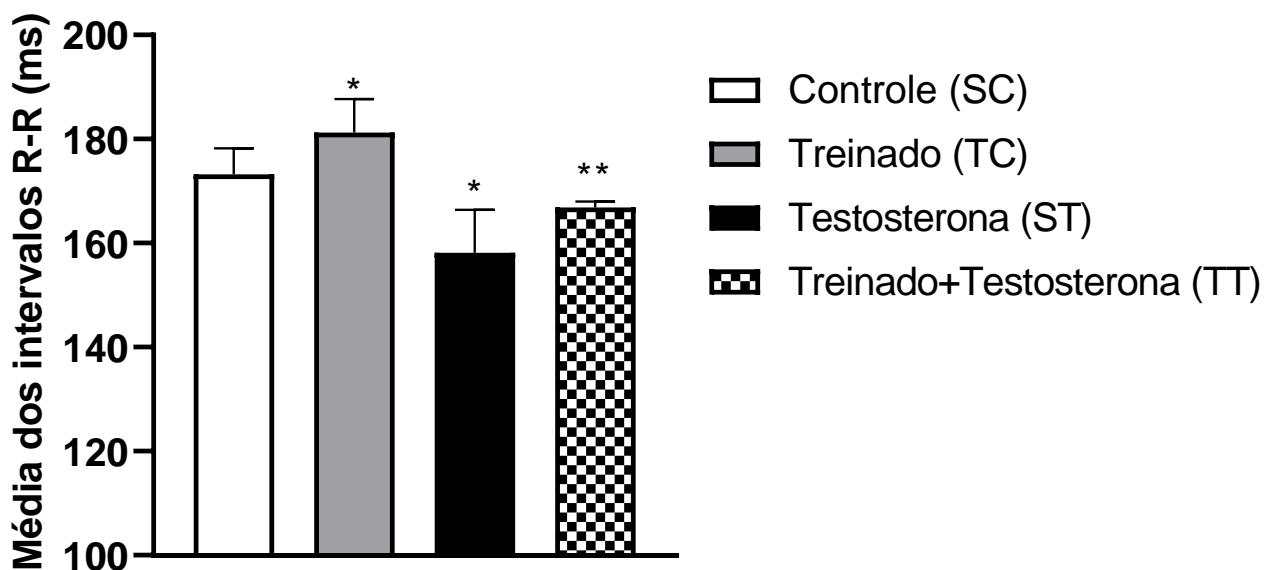


Figura 8. Avaliação da VFC no domínio do tempo nas médias dos intervalões R-R dos animais após 8 semanas de tratamento com EAs (propionato de testosterona) associado ou não ao treinamento de força. *diferença significativa ($p<0,05$) em relação ao grupo controle (SC); **diferença significativa ($p<0,05$) em relação ao grupo treinado (TC).

Os valores médios do RMSSD, parâmetro no domínio do tempo relacionado a modulação parassimpática, foram maiores no grupo TC em comparação ao grupo SC ($5,92 \pm 0,51$ vs. $4,32 \pm 0,34 \text{ ms}^2$, respectivamente, $p = 0,0363$). Por outro lado, o grupo ST apresentou uma média do RMSSD menor em relação tanto ao grupo SC ($2,46 \pm 0,29$ vs. $4,32 \pm 0,34 \text{ ms}^2$, respectivamente, $p = 0,0034$) quanto ao grupo TC ($2,46 \pm 0,29$ vs. $5,92 \pm 0,51 \text{ ms}^2$, respectivamente, $p = 0,0009$). O grupo TT também apresentou média menor em relação ao grupo TC ($3,59 \pm 0,55$ vs. $5,92 \pm 0,51 \text{ ms}^2$, respectivamente, $p = 0,0192$), sem diferença significativa entre os grupos ST e TT ($p > 0,05$).

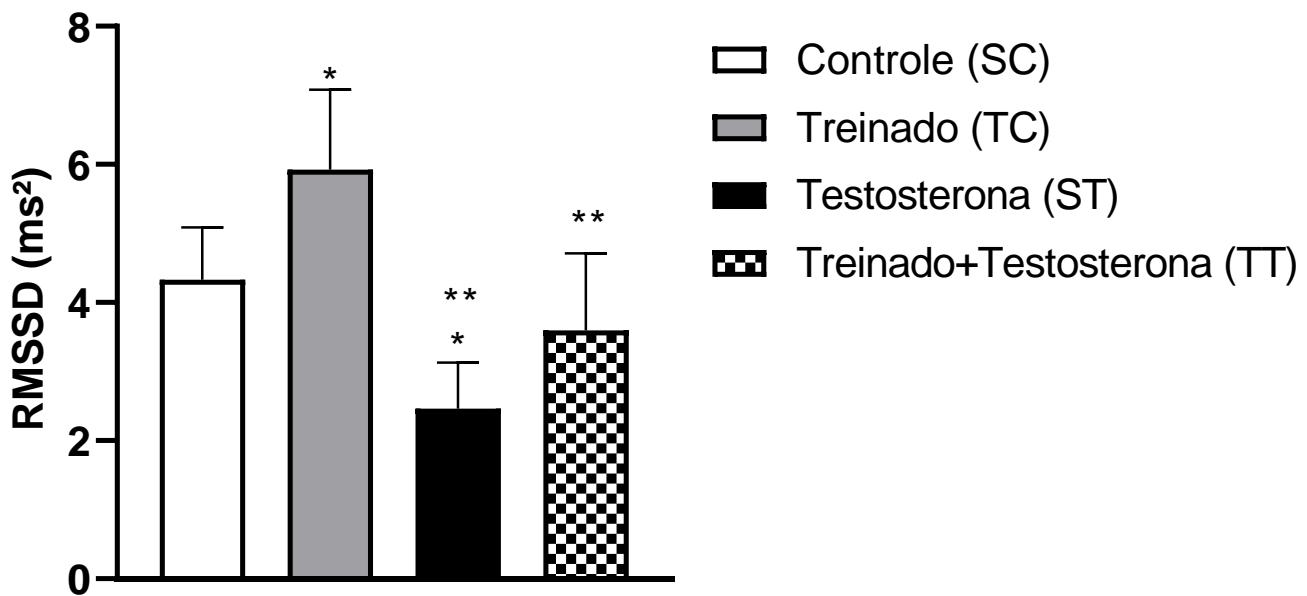


Figura 9. Avaliação da VFC no domínio do tempo no parâmetro RMSSD dos animais após 8 semanas de tratamento com EA (propionato de testosterona) associado ou não ao treinamento de força. *diferença significativa ($p<0,05$) em relação ao grupo controle (SC); **diferença significativa ($p<0,05$) em relação ao grupo treinado (TC).

As análises no domínio da frequência demonstraram uma tendência ao aumento da banda de alta frequência (AF) em unidade normalizada (UN) no grupo TC em relação ao grupo controle ($p = 0,0667$). Contudo, o grupo ST apresentou média inferior em relação ao grupo controle (SC) ($41,14 \pm 6,59$ vs. $74,43 \pm 7,85$, respectivamente, $p = 0,0001$), sem diferença significativa entre os grupos SC e TT ($p = 0,0823$). No entanto, o grupo TC apresentou média da banda AF maior em comparação tanto com o grupo ST ($83,35 \pm 4,43$ vs. $41,14 \pm 6,59$, respectivamente, $p = 0,0001$), quanto ao grupo TT ($83,35 \pm 4,43$ vs. $47,99 \pm 21,14$, respectivamente, $p = 0,0418$), sem diferença significativa entre os grupos ST e TT ($p > 0,05$).

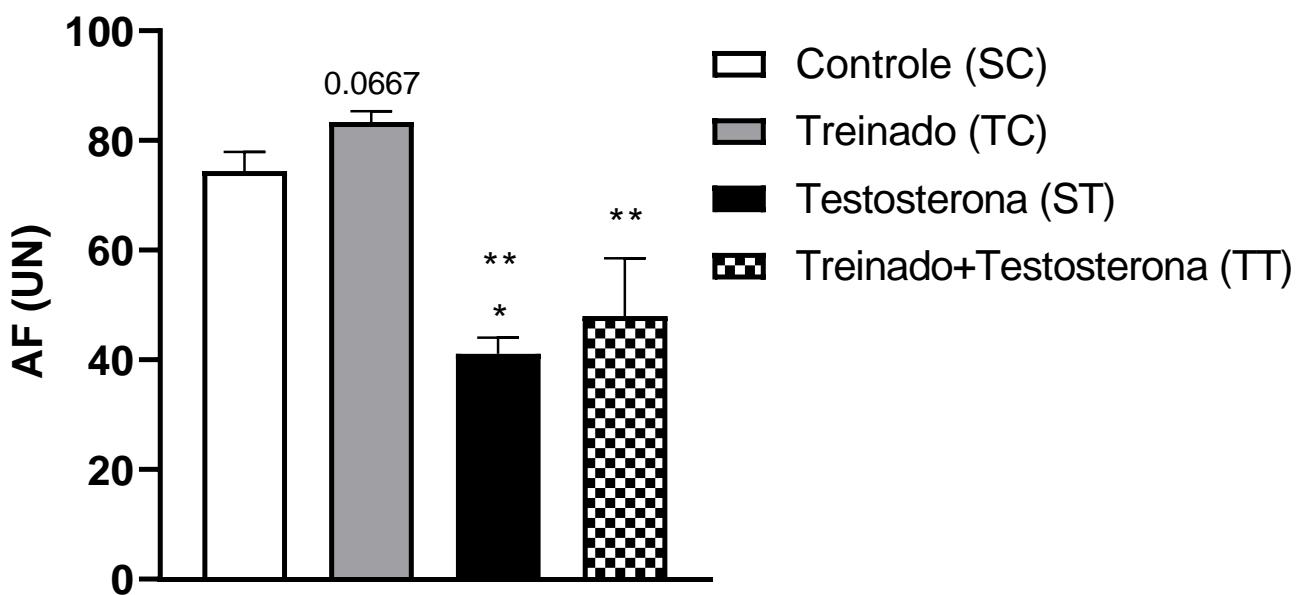


Figura 10. Avaliação da VFC no domínio da frequência na banda de alta frequência (AF) dos animais após 8 semanas de tratamento com EA (propionato de testosterona) associado ou não ao treinamento de força. *diferença significativa ($p < 0,05$) em relação ao grupo controle (SC); **diferença significativa ($p < 0,05$) em relação ao grupo treinado (TC).

As análises demonstraram uma tendência ao aumento da banda de Baixa frequência (BF) em unidade normalizada (UN) no grupo TC em relação ao grupo controle ($p = 0,0672$). Contudo, o grupo ST apresentou uma média maior em relação ao grupo controle (SC) ($58,86 \pm 6,59$ vs. $25,55 \pm 7,86$, respectivamente, $p = 0,0001$), sem diferença significativa entre os grupos SC e TT ($p = 0,0823$). No entanto, o grupo TC apresentou uma média da banda BF menor em comparação tanto com o grupo ST ($16,64 \pm 4,43$ vs. $58,86 \pm 6,59$, respectivamente, $p = 0,0001$), quanto ao grupo TT ($16,64 \pm 4,43$ vs. $52,00 \pm 21,14$, respectivamente, $p = 0,0418$), sem diferença significativa entre os grupos ST e TT ($p > 0,05$).

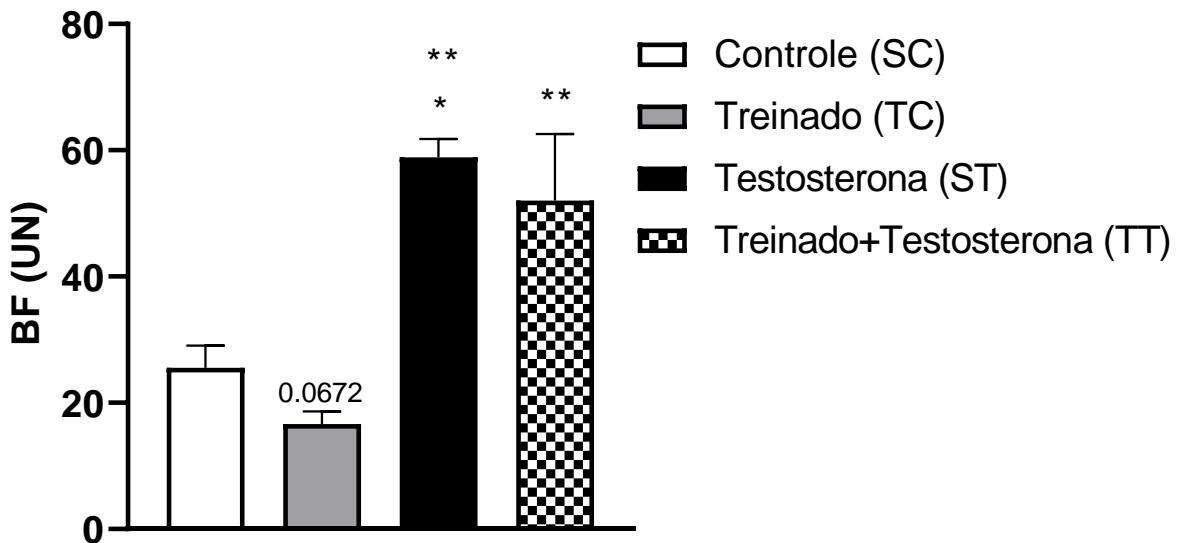


Figura 11. Avaliação da VFC no domínio da frequência na banda de abaixa frequência (BF) dos animais após 8 semanas de tratamento com EA (propionato de testosterona) associado ou não ao treinamento de força. *diferença significativa ($p<0,05$) em relação ao grupo controle (SC); **diferença significativa ($p<0,05$) em relação ao grupo treinado (TC).

Nas análises da relação das bandas BF e AF (relação BF/AF) houve um valor de média maior no grupo ST tanto em relação ao grupo controle (SC) ($1,48 \pm 0,45$ vs. $0,35 \pm 0,16$, respectivamente, $p = 0,0033$), quanto no grupo TC ($1,48 \pm 0,45$ vs. $0,20 \pm 0,06$, respectivamente, $p = 0,0327$). Contudo, o grupo TT apresentou média maior tanto em relação ao grupo SC ($0,70 \pm 0,20$ vs. $0,35 \pm 0,16$, respectivamente, $p = 0,0327$), quanto em relação ao grupo TC ($0,70 \pm 0,20$ vs. $0,20 \pm 0,06$, respectivamente, $p = 0,0121$). Entretanto foi observado um valor de média menor no grupo TT em relação ao grupo ST ($0,70 \pm 0,20$ vs. $1,48 \pm 0,45$, respectivamente, $p = 0,0142$).

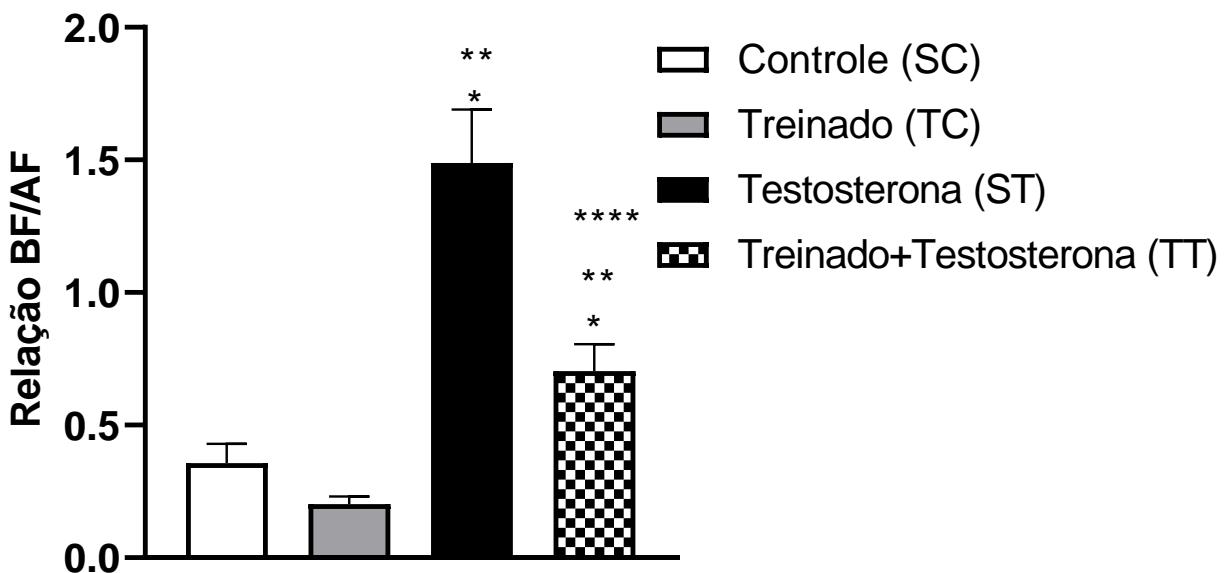


Figura 12. Avaliação da VFC no domínio da frequência na relação das ondas BF/AF dos animais após 8 semanas de tratamento com EA (propionato de testosterona) associado ou não ao treinamento de força. *diferença significativa ($p < 0,05$) em relação ao grupo controle (SC); ** diferença significativa ($p < 0,05$) em relação ao grupo treinado (TC); **** diferença significativa ($p < 0,05$) em relação ao grupo Propionato (SP).

7.6 - Alterações autonômicas tardias de ratos adultos induzidas pelo uso abusivo de EAs associado ao treinamento de resistência na fase da adolescência

Após 4 semanas após a retirada do EAs e do treinamento de resistência, foram observadas alterações autonômicas importantes. A média da frequência cardíaca (FC) foi menor no grupo TC em comparação ao grupo SC ($322 \pm 5,27$ vs. $348,7 \pm 3,82$ bpm, respectivamente, $p = 0,0359$). No entanto os grupos ST e TT apresentaram média da FC maior em relação ao grupo SC (ST = $381,1 \pm 8,98$ vs. SC = $322 \pm 5,27$ bpm, $p = 0,0187$; TT = $360,4 \pm 0,86$ vs. SC = $322 \pm 5,27$ bpm, $p = 0,0355$) bem como em relação ao grupo TC (ST = $381,1 \pm 8,98$ vs. TC = $322 \pm 5,27$ bpm, $p = 0,0027$; TT = $360,4 \pm 0,86$ vs. TC = $322 \pm 5,27$ bpm, $p = 0,0052$). Não foi observado nenhuma diferença significativa entre os grupos ST e TT ($p > 0,05$).

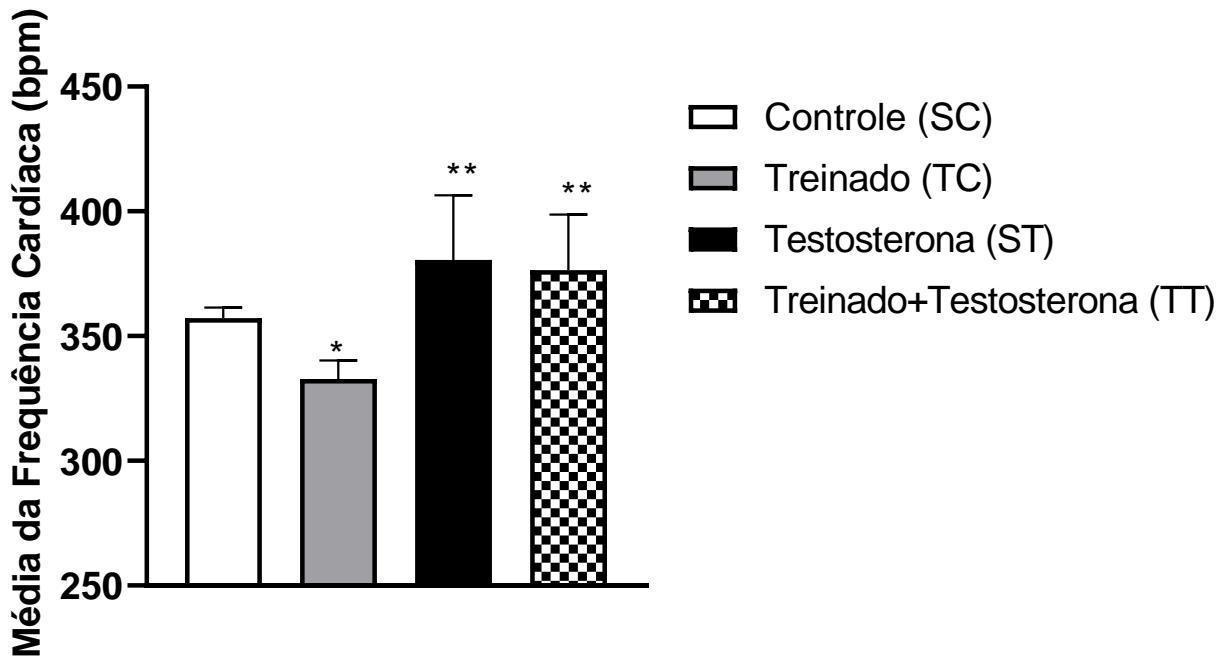


Figura 13. Avaliação da frequência cardíaca dos animais após 4 semanas interrupção nos tratamentos e no treinamento. *diferença significativa ($p<0,05$) em relação ao grupo controle (SC); **diferença significativa ($p<0,05$) em relação ao grupo treinado (TC).

A média dos intervalos R-R foi significativamente inferior nos grupos ST e TT quando comparados com o grupo SC ($ST = 158,2 \pm 3,66$ vs. $SC = 173,2 \pm 2,25$ ms, $p = 0,0109$; $TT = 166,9 \pm 0,54$ vs. $SC = 173,2 \pm 2,25$ ms, $p = 0,0466$) não havendo diferença significativa entre os grupos ST e TT ($p > 0,05$). Contudo, o grupo TC apresentou uma média dos intervalos R-R maior em relação aos grupos ST ($158,2 \pm 0,54$ vs. $181,2 \pm 2,88$ ms, respectivamente, $p = 0,00167$) e TT ($166,9 \pm 3,66$ vs. $181,2 \pm 2,88$ ms, respectivamente, $p = 0,0013$) não havendo diferença significativa entre os grupos SC e TC ($p > 0,05$).

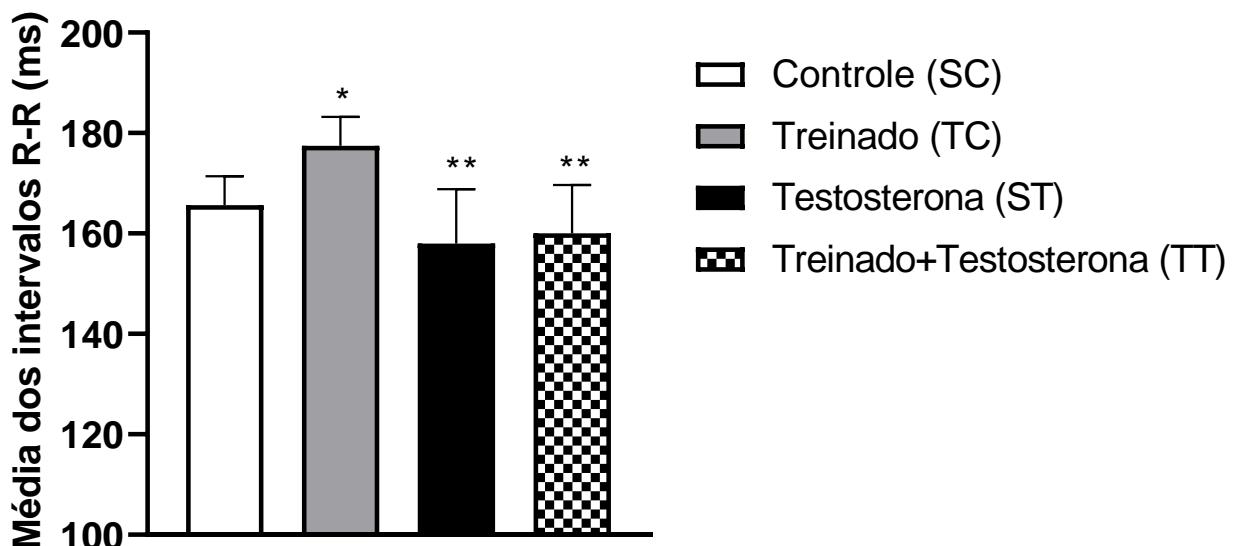


Figura 14. Avaliação da VFC no domínio do tempo nas médias dos intervalões R-R dos animais após 4 semanas interrupção nos tratamentos e no treinamento. *diferença significativa ($p < 0,05$) em relação ao grupo controle (SC); **diferença significativa ($p < 0,05$) em relação ao grupo treinado (TC).

Os valores médios do RMSSD foram maiores no grupo TC em comparação ao grupo SC ($5,92 \pm 0,51$ vs. $4,32 \pm 0,34$ ms 2 , respectivamente, $p = 0,0363$). Por outro lado, o grupo ST apresentou média do RMSSD menor em relação tanto ao grupo SC ($2,46 \pm 0,29$ vs. $4,32 \pm 0,34$ ms 2 , respectivamente, $p = 0,0034$) quanto ao grupo TC ($2,46 \pm 0,29$ vs. $5,92 \pm 0,51$ ms 2 , respectivamente, $p = 0,0009$). O grupo TT também apresentou uma média menor em relação ao grupo TC ($3,59 \pm 0,55$ vs. $5,92 \pm 0,51$ ms 2 , respectivamente, $p = 0,0192$), sem diferença significativa entre os grupos ST e TT ($p > 0,05$).

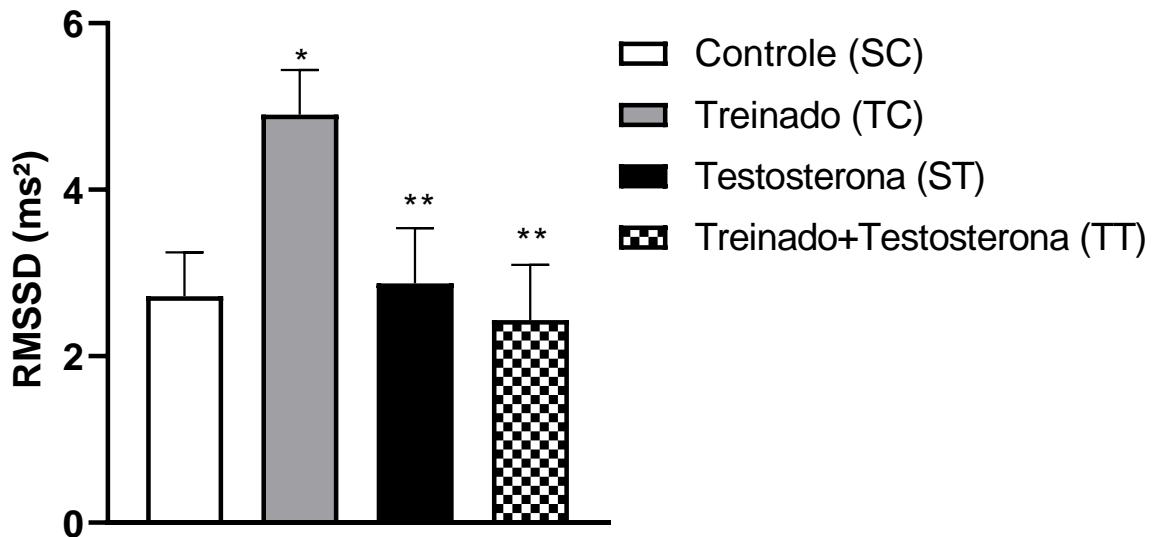


Figura 15. Avaliação da VFC no domínio do tempo no parâmetro RMSSD dos animais após 4 semanas interrupção nos tratamentos e no treinamento. *diferença significativa ($p<0,05$) em relação ao grupo controle (SC); **diferença significativa ($p<0,05$) em relação ao grupo treinado (TC).

Após 4 semanas após a retirada do EAs e do treinamento de resistência, as análises no domínio da frequência demonstraram uma banda de alta frequência (AF) em unidade normalizada (UN) menor no grupo ST tanto em relação ao grupo SC ($31,67 \pm 10,46$ vs. $71,31 \pm 4,44$, respectivamente, $p = 0,0004$), quanto em relação ao grupo TC ($31,67 \pm 10,46$ vs. $67,57 \pm 6,69$, respectivamente, $p = 0,0005$). O mesmo foi observado no grupo TT que apresentou uma média inferior tanto em relação ao grupo SC ($32,03 \pm 3,25$ vs. $71,31 \pm 4,44$, respectivamente, $p = 0,0001$), quanto em relação ao grupo TC ($32,03 \pm 3,25$ vs. $67,57 \pm 6,69$, respectivamente, $p = 0,0004$), sem diferença significativa entre os grupos ST e TT ($p > 0,05$) e SC e TC ($p > 0,05$).

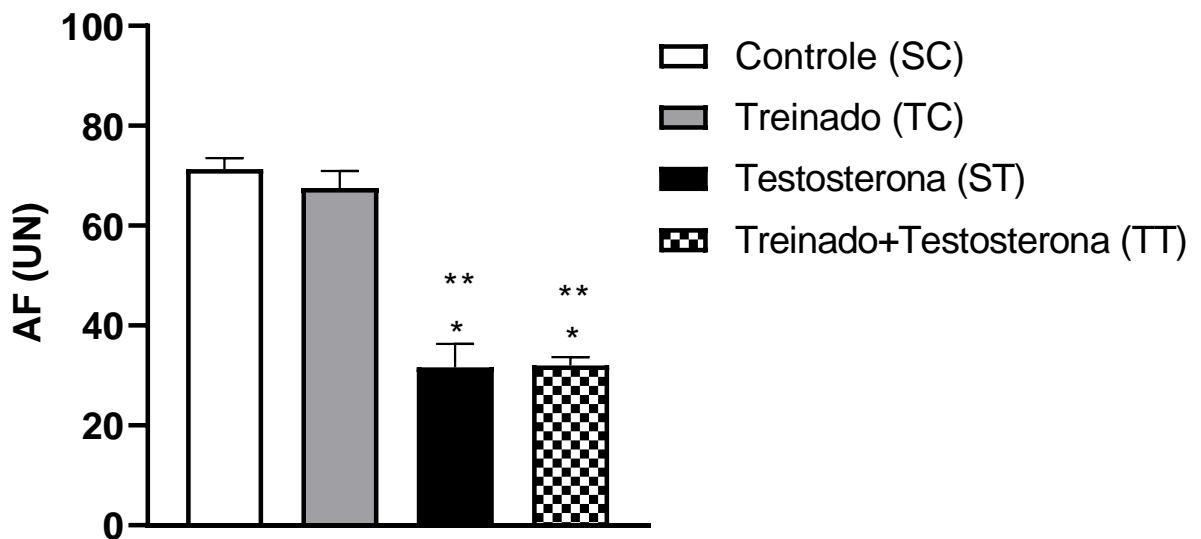


Figura 16. Avaliação da VFC no domínio da frequência na banda de alta frequência (AF) dos animais após 4 semanas interrupção nos tratamentos e no treinamento. *diferença significativa ($p<0,05$) em relação ao grupo controle (SC); **diferença significativa ($p<0,05$) em relação ao grupo treinado (TC).

Após 4 semanas após a retirada do EAs e do treinamento de resistência, as análises no domínio da frequência demonstraram na banda de baixa frequência (BF) em unidade normalizada (UN) média maior no grupo ST tanto em relação ao grupo SC ($31,67 \pm 10,63$ vs. $29,18 \pm 3,97$, respectivamente, $p = 0,0005$), quanto em relação ao grupo TC ($31,67 \pm 10,63$ vs. $32,31 \pm 6,63$, respectivamente, $p = 0,0005$). O mesmo foi observado no grupo TT que apresentou uma média inferior tanto em relação ao grupo SC ($67,94 \pm 3,23$ vs. $29,18 \pm 3,97$, respectivamente, $p = 0,0001$), quanto em relação ao grupo TC ($67,94 \pm 3,23$ vs. $32,31 \pm 6,63$, respectivamente, $p = 0,0004$), sem diferença significativa entre os grupos ST e TT ($p > 0,05$) e SC e TC ($p > 0,05$).

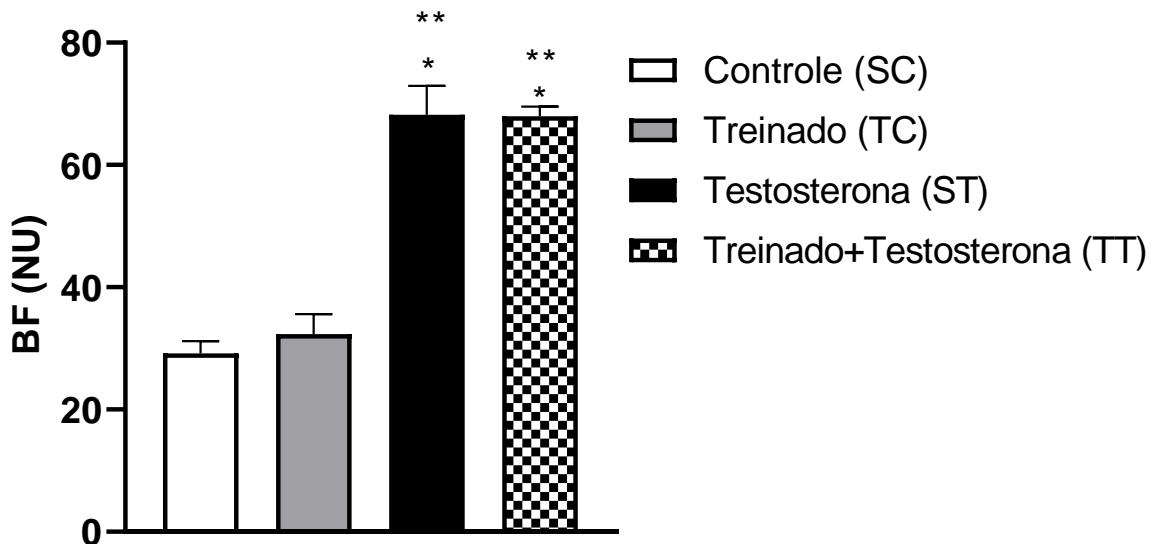


Figura 17. Avaliação da VFC no domínio da frequência na banda de baixa frequência (AF) dos animais após 4 semanas interrupção nos tratamentos e no treinamento. *diferença significativa ($p<0,05$) em relação ao grupo controle (SC); **diferença significativa ($p<0,05$) em relação ao grupo treinado (TC).

Após 4 semanas após a retirada do EA e do treinamento de resistência, as análises no domínio da frequência demonstraram um aumento na relação da banda de BF com a banda AF (Relação BF/AF) no grupo ST tanto em relação ao grupo SC ($1,89 \pm 0,49$ vs. $0,69 \pm 0,05$, respectivamente, $p = 0,0051$), quanto em relação ao grupo TC ($1,89 \pm 0,49$ vs. $0,48 \pm 0,14$, respectivamente, $p = 0,0020$). O mesmo foi observado no grupo TT que apresentou uma média inferior tanto em relação ao grupo SC ($2,16 \pm 0,16$ vs. $0,69 \pm 0,05$, respectivamente, $p = 0,0001$), quanto em relação ao grupo TC ($2,16 \pm 0,16$ vs. $0,48 \pm 0,14$, respectivamente, $p = 0,0001$), sem diferença significativa entre os grupos ST e TT ($p > 0,05$) e SC e TC ($p > 0,05$).

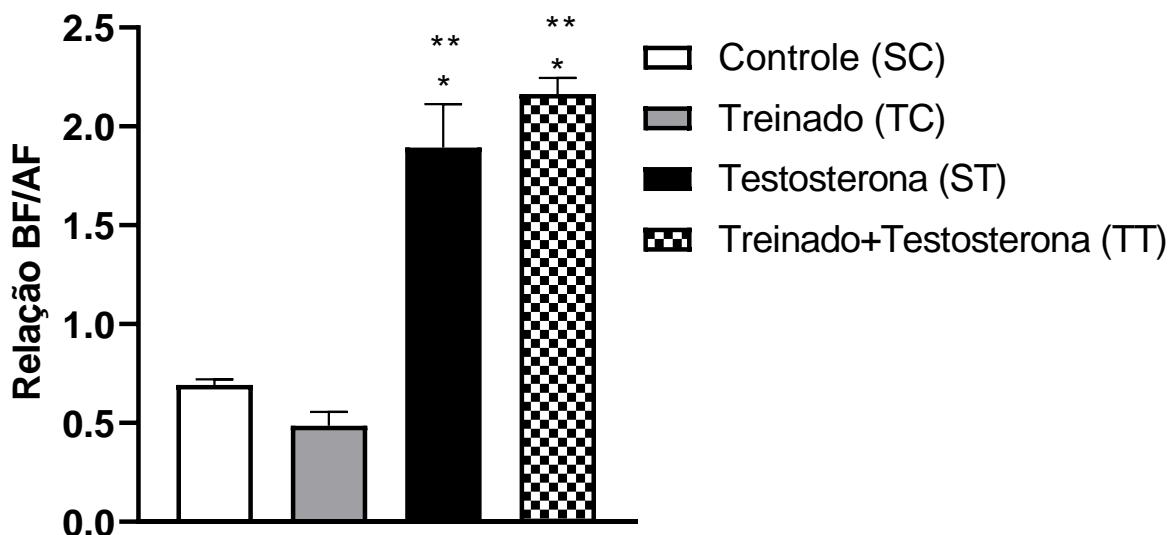


Figura 18. Avaliação da VFC no domínio da frequência na relação das ondas BF/AF dos animais após 4 semanas interrupção nos tratamentos e no treinamento. *diferença significativa ($p<0,05$) em relação ao grupo controle (SC); **diferença significativa ($p<0,05$) em relação ao grupo treinado (TC).

7.7 - Alterações ecocardiográficas de ratos adultos induzidas pelo uso abusivo de EAs associado ao treinamento de resistência na fase da adolescência

Após 8 semanas do protocolo experimental, foram observadas algumas alterações nas análises ecocardiográficas. A massa corrigida do ventrículo esquerdo (VE) foi maior no grupo TC em comparação ao grupo SC ($1097 \pm 66,60$ vs. $896,7 \pm 20,26$ mg, respectivamente, $p = 0,0369$). No entanto, o grupo ST apresentou uma massa de VE inferior em relação ao grupo TC ($706,7 \pm 19,53$ vs. $1097 \pm 66,60$ mg, respectivamente, $p = 0,0031$), bem como o em relação ao grupo SC ($706,7 \pm 19,53$ vs. $896,7 \pm 20,26$ mg, respectivamente, $p = 0,0003$), assim como TT em relação ao grupo TC ($769,9 \pm 73,09$ vs. $1097 \pm 66,60$ mg, respectivamente, $p = 0,0140$). Não foi observado nenhuma diferença significativa entre os grupos ST e TT ($p > 0,05$).

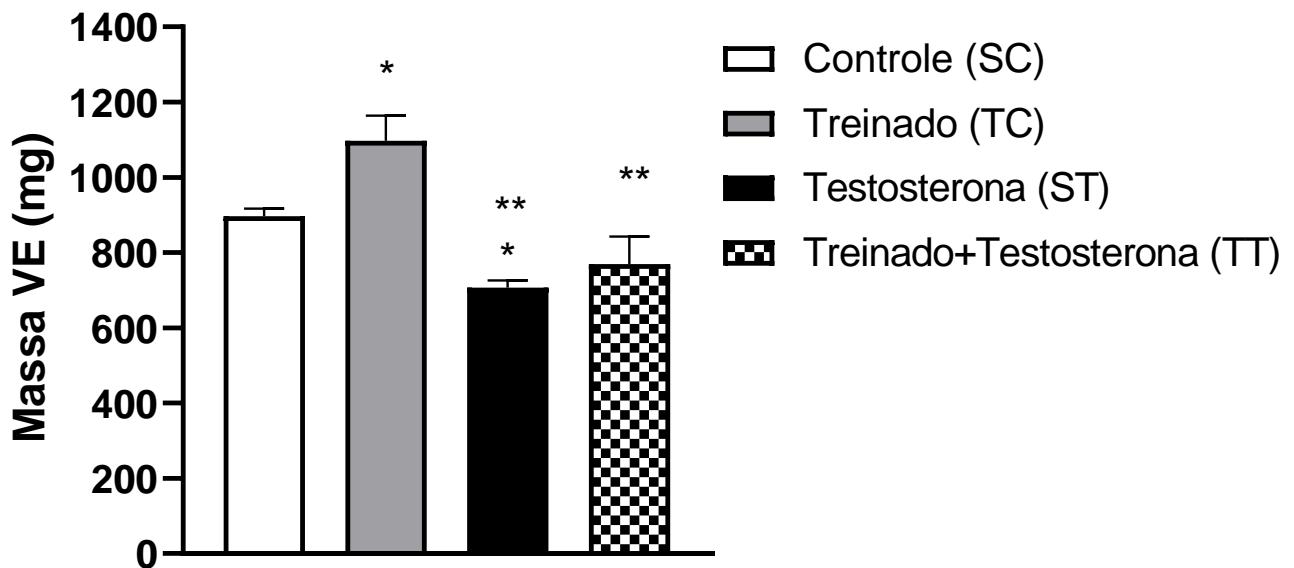


Figura 19. Avaliação da massa ventricular esquerda dos animais após 8 semanas de tratamento com EA (propionato de testosterona) associado ou não ao treinamento de força. *diferença significativa ($p<0,05$) em relação ao grupo controle (SC); **diferença significativa ($p<0,05$) em relação ao grupo treinado (TC).

O diâmetro diastólico final do VE (DDFVE) foi maior no grupo TC em comparação ao grupo SC ($9,18 \pm 0,04$ vs. $8,18 \pm 0,29$ mm, respectivamente, $p = 0,0256$). No entanto, foi observado um DDFVE menor no grupo ST em relação ao grupo SC ($6,13 \pm 0,47$ vs. $8,18 \pm 0,29$ mm, respectivamente, $p = 0,0089$), assim como em relação ao grupo TC ($6,13 \pm 0,47$ vs. $9,18 \pm 0,04$ mm, respectivamente, $p = 0,0029$). Menor DDFVE também foi observado no grupo TT em relação ao grupo TC ($6,44 \pm 0,76$ vs. $9,18 \pm 0,04$ mm, respectivamente, $p = 0,0374$). Não foi observado nenhuma diferença significativa entre os grupos ST e TT ($p > 0,05$).

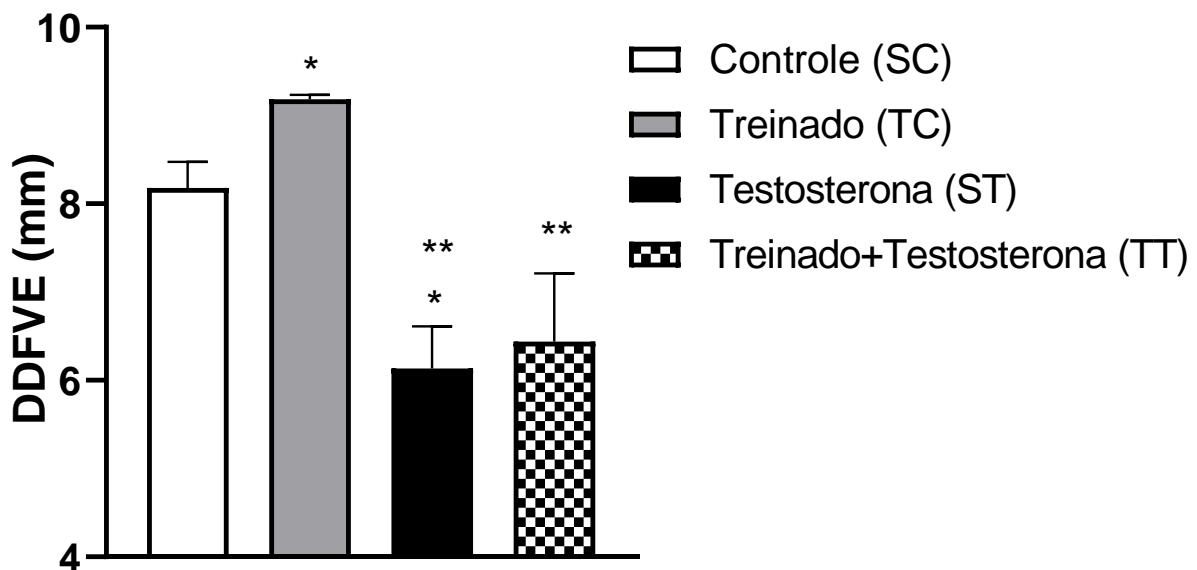


Figura 20. Avaliação diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDFVE) dos animais após 8 semanas de tratamento com EAs (propionato de testosterona) associado ou não ao treinamento de força. *diferença significativa ($p<0,05$) em relação ao grupo controle (SC); **diferença significativa ($p<0,05$) em relação ao grupo treinado (TC).

A espessura relativa da parede posterior (ERPP) foi maior no grupo ST tanto em comparação ao grupo SC ($0,51 \pm 0,01$ vs. $0,40 \pm 0,01$, respectivamente, $p = 0,0007$), quanto em relação ao grupo TC ($0,51 \pm 0,01$ vs. $0,36 \pm 0,01$, respectivamente, $p = 0,0002$). Resultados similares foram observados na ERPP no grupo TT tanto em relação ao grupo SC ($0,49 \pm 0,02$ vs. $0,40 \pm 0,01$, respectivamente, $p = 0,0204$), assim como em relação ao grupo TC ($0,49 \pm 0,02$ vs. $0,36 \pm 0,01$, respectivamente, $p = 0,0052$). Sem diferença significativa entre os grupos ST vs. TT ($p > 0,05$) e SC vs. TC ($p > 0,05$).

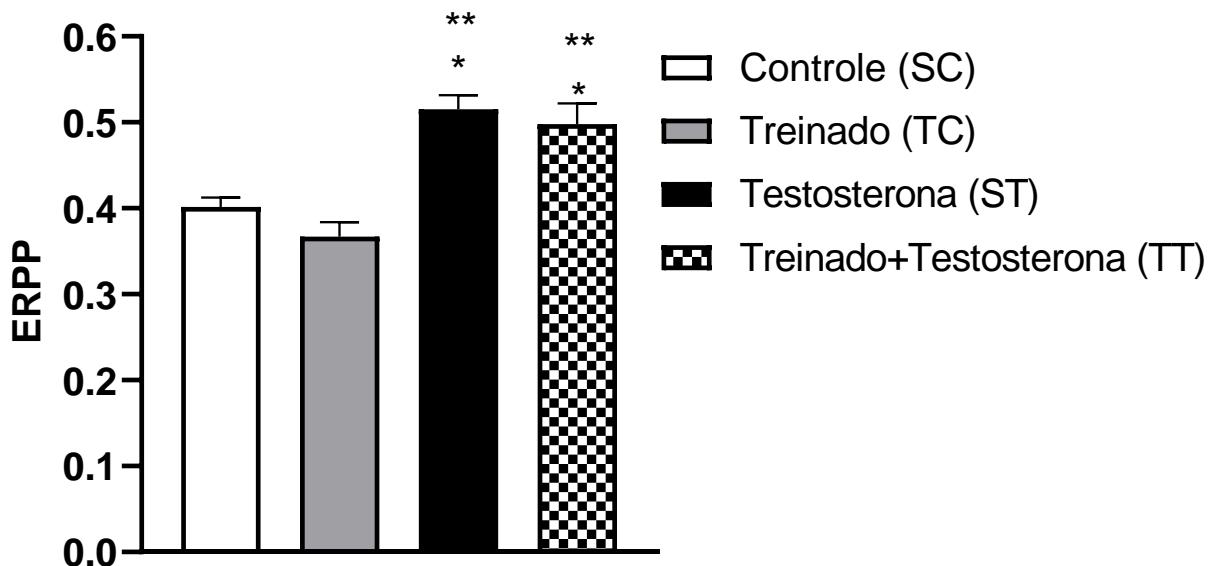


Figura 21. Avaliação espessura relativa da parede posterior (ERPP) dos animais após 8 semanas de tratamento com EA (propionato de testosterona) associado ou não ao treinamento de força. *diferença significativa ($p<0,05$) em relação ao grupo controle (SC); **diferença significativa ($p<0,05$) em relação ao grupo treinado (TC).

A fração de ejeção do VE (FEVE) foi menor no grupo ST tanto em comparação ao grupo SC ($64,60 \pm 0,78$ vs. $72,32 \pm 1,00$ %, respectivamente, $p = 0,0004$), quanto em relação ao grupo TC ($64,60 \pm 0,78$ vs. $73,14 \pm 1,28$ %, respectivamente, $p = 0,0009$). Resultados similares foram observados na ERPP no grupo TT tanto em relação ao grupo SC ($52,98 \pm 3,46$ vs. $72,32 \pm 1,00$ %, respectivamente, $p = 0,0084$), assim como em relação ao grupo TC ($52,98 \pm 3,46$ vs. $73,14 \pm 1,28$ %, respectivamente, $p = 0,0063$). Entretanto, o grupo TT apresentou uma FEVE menor em relação ao grupo ST ($52,98 \pm 3,46$ vs. $64,60 \pm 0,78$ %, respectivamente, $p = 0,0407$). Sem diferença significativa entre os grupos SC vs. TC ($p > 0,05$).

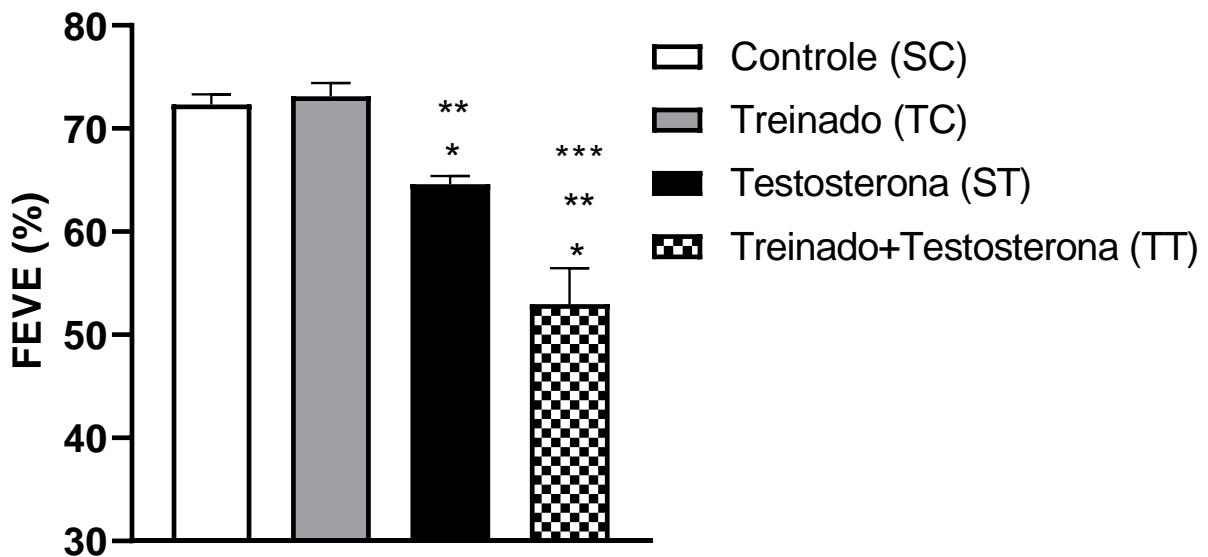


Figura 22. Avaliação fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) dos animais após 8 semanas de tratamento com EA (propionato de testosterona) associado ou não ao treinamento de força. *diferença significativa ($p<0,05$) em relação ao grupo controle (SC); **diferença significativa ($p<0,05$) ***em relação ao grupo treinado (TC).

8 DISCUSSÃO

8.1 Discussão resultados Força e Peso Corporal

O propionato de testosterona administrado diariamente durante 8 semanas foi capaz de reduzir o ganho de peso nos animais. Nossos dados corroboram o conhecido efeito induzido por EAs no ganho de peso corporal de ratos. Da mesma forma como demonstrado por Joumaa e Léoty (2001), Lindblom *et al.*, (2003) e Takahashi *et al.*, (2004), o uso abusivo crônico de EAs diminuiu o ganho de peso corporal dos animais tratados, em relação aos animais controle. Tal efeito pode estar relacionado ao fato do uso de EAs ser capaz de reduzir a ingestão de alimentos durante a fase escura (ativa), apoiando a noção de que os EAs reduzem o peso corporal, pelo menos parcialmente, inibindo a ingestão de alimentos (BEUTEL *et. al.*, 2005), assim como, pelo fato de que o uso de EAs ser capaz de causar diminuição na massa de gordura abdominal que era idêntica à dos ratos com restrição alimentar (JOUUMAA & LÉOTY, 2001).

Vários modelos experimentais em ratos, têm sido usados com o objetivo de simular as respostas do treinamento de força em humanos (LOWE & ALWAY, 2002). Dentre ele podemos destacar o protocolo utilizado no presente estudo e publicados anteriormente por outro grupo (HORNBERGER & FARRAR, 2004), em que ratos sobem uma escada vertical (80° de inclinação) com pesos progressivamente aumentados afixados ao base da cauda ao longo de várias semanas de treinamento, sendo relativamente livre de estresse para os animais e permitindo o monitoramento preciso dos parâmetros de carga (ou seja, carga externa, número de subidas, distância e duração da escalada e períodos de recuperação). Neste caso, podemos medir a capacidade máxima de carga, cuja manifestação é a força de resistência máxima. Sendo assim, alterações na força após o treinamento de força podem ser induzidas tanto por adaptações morfológicas nos músculos esqueléticos quanto por fatores neurais (BALSHAW *et al.*, 2017).

No presente estudo os animais treinados (TC e TP) apresentaram ganhos dos níveis de força significativa semelhante ao observado em alguns estudos (GIL & KIM, 2015; HARRIS *et al.*, 2010; HORNBERGER & FARRAR, 2004; MOLANOURI SHAMSI *et al.*, 2016; PADILHA *et.al.*, 2019). Apesar de outros estudos não avaliarem diretamente o total de carga externa levantada, observaram aumentos nos níveis de força através do aumento da medida do peso muscular e propriedades contrateis, utilizando o

mesmo modelo de treinamento aplicado no presente estudo (JUNG *et al.*, 2015; LEE *et al.*, 2004; LEE, HONG & KIM, 2016; LUCIANO *et al.*, 2017; BEGUE *et al.*, 2013; CASSILHAS *et al.*, 2012; PEIXINHO-PENA *et al.*, 2012; PRESTES *et al.*, 2012).

8.2 - Discussão resultados Memória

Diversos estudos demonstram que o exercício físico é capaz de aumentar a neurogênese tanto em animais jovens e adultos (VAN PRAAG *et al.*, 1999; WU *et al.*, 2008; KANNANGARA *et al.*, 2011; KOHMAN *et al.*, 2012; GIBBONS *et al.*, 2014), melhorando as funções metabólicas e aprimorando as funções cognitivas (FABEL & KEMPERMANN, 2008), principalmente devido ao seu efeito pró-proliferativo no hipocampo (KRONENBERG *et al.*, 2003; GIBBONS *et al.*, 2014), sendo essa região de importância fundamental para a consolidação de memória em diversas espécies de mamíferos (SQUIRE & ZOLA, 1998).

O uso de esteroides anabolizantes tem se tornado uma preocupação crescente devido aos seus efeitos nocivos sobre o organismo (CLARK *et al.*, 2006). Além dos efeitos bem documentados sobre a função cardiovascular, estudos têm indicado que o uso de anabolizantes também pode afetar a função cognitiva, em particular a memória (KANAYAMA *et al.*, 2009). A memória é um processo complexo que envolve a aquisição, armazenamento e recuperação de informações, e sua integridade é essencial para o funcionamento adequado do indivíduo.

Diversas são as condições capazes de diminuir a neurogênese no hipocampo, tais como estresse, níveis de glicocorticoides e envelhecimento, sendo associadas com déficits de aprendizado (MONTARON *et al.*, 2006; DÖBRÖSSY *et al.*, 2003). Contrariamente a isso, o enriquecimento ambiental e o exercício físico são capazes de aumentar a neurogênese melhorando o desempenho de tarefas dependentes do hipocampo (VAN PRAAG *et al.*, 1999; 2005). Sendo assim, em estudo com humanos a prática de exercício físico está associada a melhoria de desempenho na memória operacional e espacial (WINTER *et al.*, 2007; COTMAN *et al.*, 2007; COLES & TOMPOROWSKI, 2008; BERCHTOLD *et al.*, 2010; LABBAN & ETNIER, 2011; 2018; LOPRINZI, *et al.*, 2021).

Pesquisas têm demonstrado que o uso abusivo de anabolizantes, especialmente em doses elevadas e por longos períodos, pode levar a alterações negativas na memória

(HENDERSON *et al.*, 2006). Estudos em modelos animais têm revelado prejuízos na memória espacial e de trabalho após a administração crônica de anabolizantes (CLARK *et al.*, 2006). Esses efeitos podem ser atribuídos a diferentes mecanismos, incluindo alterações na plasticidade sináptica, neuroinflamação, estresse oxidativo e disfunção do sistema glutamatérgico.

Além disso, evidências clínicas em usuários humanos de anabolizantes têm apontado para déficits de memória, especialmente em tarefas que requerem aprendizado verbal e memória de curto prazo (KANAYAMA *et al.*, 2009). Esses déficits podem persistir mesmo após a interrupção do uso de anabolizantes, sugerindo efeitos duradouros sobre o sistema cognitivo.

Em modelos de estudo animal, o exercício físico tem demonstrado melhorias na memória, aprendizado e na plasticidade neuronal (VAN PRAAG *et al.*, 2005; VAYNMAN *et al.*, 2004; HOVEIDA *et al.*, 2011; KIM *et al.*, 2021). Segundo outros estudos, tais efeitos poderiam ser mediados, pelo menos em parte, por um incremento na angiogênese, bem como do fluxo sanguíneo local, que por sua vez levariam a uma otimização do transporte de nutriente, oxigênio e neurotrofinas (VAN DER BORGHT *et al.*, 2009). O exercício físico, em diversos estudos com modelo animal tem demonstrado facilitar a aquisição e a retenção em tarefas dependentes do hipocampo (BERCTHOLD *et al.*, 2010; VAN PRAAG *et al.*, 2005; VAN PRAAG, 2008). Sendo assim, o exercício físico parece ativar uma cascata de eventos culminando na formação de novos neurônios no hipocampo, levando ao aumento da plasticidade sináptica e melhora nas tarefas de aprendizado e memória. Dessa forma os resultados do presente estudo corroboram os dados da literatura, uma vez que, o grupo treinado apresentou melhor performance no teste de memória quando comparado ao grupo controle.

Embora já esteja bem esclarecido que o exercício pode aumentar a aquisição e a retenção de tarefas cognitivas, ainda não se sabe por quanto tempo tais benefícios induzidos pelo exercício físico se mantêm após o término da prática de atividade física regular, sendo que estudos com essa temática são escassos na literatura. Kitamura *et al.*, (2003), observaram que os benefícios do exercício físico na neurogênese cessam após 3 semanas de sua interrupção. Por outro lado, o estudo de Radak *et al.*, (2006) mostrou que os benefícios do exercício físico na memória são perdidos após 6 semanas do término do treinamento. O BDNF (do inglês: *brain-derived neurotrophic factor*) é uma neurotrofina chave que influencia a função da memória (LOPRINZI & FRITH, 2019). Sendo assim, o

estudo de Berchtold *et al.*, (2010), investigou o efeito de 3 semanas de treinamento seguido por um período de 1 e 3 semanas sem atividade física, no desempenho no teste de memória e observou que os animais submetidos ao treinamento tiveram melhor desempenho e níveis de BDNF mais elevados do que os animais não treinados. Após 1 semana os níveis de BDNF permaneceram elevados significativamente após a interrupção do treinamento, no entanto após 3 semanas os níveis de BDNF eram inferiores aos animais controle. Vale lembrar que, diferentes protocolos experimentais aplicados e diferenças entre espécies podem refletir nas propriedades dos neurônios em camundongos e ratos (SNYDER *et al.*, 2009). Sendo assim nossos dados, em conjunto com a literatura reforçam o conceito que o exercício físico é capaz de melhorar o desempenho no teste de memória, provavelmente por modular positivamente a neurogênese no hipocampo. Contudo, o destreinamento no qual baseia-se o conceito de reversibilidade, os sistemas corporais tendem a se readjustar de acordo com a redução do estímulo (COYLE, 1984; NELSON & IWAMOTO, 2006). Nesse sentido, nossos dados fortalecem esse conceito das adaptações fisiológicas em decorrência da interrupção do treinamento levando a uma reversão do efeito observado.

Por outro lado, algumas evidências de experimentos com humanos e ratos indicam que a testosterona tem efeitos organizacionais sobre o cérebro no início do desenvolvimento que aumentam o aprendizado espacial e a memória (HINES *et al.*, 2003, MUELLER *et al.*, 2008). Contudo, embora existam aplicações terapêuticas dos Esteroides Anabólicos (EAs), o uso predominante implica na autoadministração ilícita por atletas e adolescentes (SILVA *et al.*, 2013). EAs usados principalmente para fins de construção muscular, podem trazer uma série de consequências para a saúde. Entre os menos estudados estão seus potenciais consequências no cérebro e na cognição. A este respeito, o abuso de EAs está associado a efeitos adversos no cérebro e no comportamento, sendo capazes de afetar áreas do sistema nervoso central, que estão envolvidas em respostas emocionais e cognitivas, como sexualidade, ansiedade e memória (SILVA *et al.*, 2013; BJØRNEBEKK *et al.*, 2019; KOUVELAS *et al.*, 2008). Sendo assim, evidências de que doses suprafisiológicas de EAs causam desequilíbrio neurotrófico e distúrbios comportamentais relacionados levantam a preocupação de que o abuso de EAs em humanos possa afetar os mecanismos que estão no cerne da plasticidade neuronal (PIERETTI *et al.*, 2013).

No presente estudo foi observado que os animais tratados com EAs tiveram pior performance no teste de memória no *Barnes Maze*. Resultados similares foram observados em outros estudos. Segundo o trabalho de Pieretti *et al.*, (2013), onde animais tratados com EAs durante 4 semana (5mg/kg) apresentaram piora no desempenho no teste de memória. Kouvelas, *et al.*, (2008) em seus estudos demonstraram que a administração repetida de altas doses de EAs diminuiu a ansiedade e prejudicou a memória em ratos por meio da ativação direta de receptores androgênicos centrais. Kanayama *et al.*, (2013) observaram que em usuário de EAs a exposição prolongada a altas doses de EAs pode causar déficits cognitivos, principalmente na memória visuo-espacial e memória de reconhecimento quando comparado a não usuários de EAs. Dessa forma, usuário de EAs apresentaram desempenho significativamente pior em vários domínios cognitivos e as respostas mais fortes foram observadas para velocidade de processamento, memória de trabalho e resolução de problemas. Sendo que a maior duração do uso de EAs foi associada à pior função da memória (BJØRNEBEKK *et al.*, 2019).

Por outro lado, o estudo de Silva *et al.*, (2013) mostrou que, ratos *Wistar* machos adultos tratados com 10 mg/kg de propionato de testosterona mesmo não interferindo no desempenho da memória de trabalho espacial, o abuso de foi capaz de induzir déficit na memória de reconhecimento. O mesmo resultado foi observado no estudo de Smith, Stackman & Clark (1996) cuja a administração de EAs em doses dentro da faixa de abuso humano não prejudicou a memória de trabalho espacial em ratos.

O trabalho de Spritzer *et al.*, (2011) demonstrou que embora doses intermediárias (0.500 mg/rato) parecessem otimizar o desempenho, a testosterona não teve um efeito claro na memória de trabalho espacial no labirinto aquático de Morris. Contudo, os resultados de Mueller *et al.*, (2008) indicam que os indivíduos expostos tanto ao excesso de EAs no pré-natal quanto à exposição prolongada durante a infância podem manifestar alterações duradouras na função cognitiva. Tal descoberta sugere um papel fundamental da função hormonal no desenvolvimento do cérebro em humanos, espelhando os resultados da literatura animal.

Os neurônios colinérgicos que se projetam do prosencéfalo basal para o hipocampo têm um papel estabelecido no aprendizado espacial (DEIANA, PLATT & RIEDEL, 2011; MYHRER, 2003). Sendo assim, os déficits de memória têm sido relacionados a alterações degenerativas dos neurônios colinérgicos do prosencéfalo

basal, resultando em hipofunção colinérgica (SOFRONIEW, HOWE & MOBLEY, 2001; SCHLIEBS & ARENDT, 2011). No estudo de Pieretti *et al.*, (2013) os níveis de NGF (Nerve growth factor - fator de crescimento nervoso) foram reduzidos no prosencéfalo basal de ratos tratados com EAs o que sugere um prejuízo no transporte retrógrado de NGF do hipocampo para o prosencéfalo basal. Os autores confirmam essa hipótese com a redução da expressão de colina acetil transferase (ChAT), um marcador específico de neurônios colinérgicos, encontrada no prosencéfalo basal de ratos tratados com EAs. Sendo a ChAT uma enzima específica que forma a acetilcolina a partir da acetil-S-coenzima-A e da colina, e sua expressão reduzida poderia refletir uma disfunção ou perda de neurônios colinérgicos. A disponibilidade reduzida de NGF no prosencéfalo basal pode ter causado um comprometimento específico de neurônios colinérgicos no prosencéfalo basal, o que por sua vez, pode ter causado o déficit de memória espacial observado nesses animais. Resultados similares no teste de memória também foi encontrado no estudo de Magnusson *et al.*, (2009) que durante o experimento, observaram um desempenho significativamente prejudicado da memória espacial nos ratos tratados com EAs em comparação com os controles.

No geral, os estudos indicam que a testosterona em doses terapêuticas pode ter efeitos de ativação positivos na aprendizagem espacial e na memória. No entanto, em estudos sobre o uso abusivo de testosterona os resultados parecem divergir um pouco, isso pode ser devido as diferenças na duração da reposição de testosterona, a dose utilizada e a natureza da tarefa espacial que podem modificar os efeitos observados nos estudos.

O ponto forte do nosso estudo foi associar os dados da literatura referentes ao papel do exercício físico na memória e, conhecendo o possível papel da testosterona nesse parâmetro cognitivo, avaliar se o uso abusivo da testosterona poderia interferir com os efeitos benéficos do exercício (treinamento de força) na memória. É importante ressaltar que não há na literatura esse tipo de abordagem com esse modelo e que a maioria dos estudos sobre os efeitos dos anabolizantes na memória é limitada e os mecanismos subjacentes ainda não são completamente compreendidos (POPE *et al.*, 2014). Além disso, há uma escassez de estudos clínicos bem controlados e de longo prazo nessa área. Portanto, mais pesquisas são necessárias para melhor entender os efeitos dos anabolizantes na memória e identificar estratégias de prevenção e tratamento.

8.3 - Discussão dos resultados da Pressão Arterial

Os resultados do presente estudo demostram que 8 semanas de treinamento de força em animais *Wistar* normotensos não foi capaz de alterar de forma significativa a pressão arterial (PA). Entretanto, o treinamento de resistência regular melhorou tanto a PA quanto a qualidade de vida em pacientes hipertensos (TSAI *et al.*, 2004). No entanto, devido à variedade de tipos de exercícios e protocolos, a resposta da PA pós-exercício em hipertensos continua sendo um pouco contraditório (SCHLÜTER, 2010; MELO, MARTINHO & MICHELINI, 2003). Sendo assim, a natureza e a intensidade do exercício são pontos críticos na magnitude dos efeitos fisiológicos no sistema cardiovascular. Os dados de Petriz *et al.*, (2015), indicam diminuição da PA devido à baixa e alta intensidade de exercício, e uma melhora na aptidão aeróbia proporcionada pelo exercício de alta intensidade em animais espontaneamente hipertensos (SHR - spontaneously hypertensive rats). Esse efeito hipotensor induzido pelo exercício pode estar relacionado tanto ao aumento da sensibilidade barorreflexa (KRIEGER, BRUM & NEGRAO, 1998), quanto o aumento da densidade capilar e aumento da vasodilatação endotelial mediada pelo NO (GRAHAM, RUSH & WE, 2004), melhora na sensibilidade à insulina e na condução cardíaca (BATACAN JR *et al.*, 2016), bem como, melhora da homeostase redox através da regulação negativa de NF-κB, que por sua vez, diminui a PA tanto em animais SHR quanto em *Wistar-Kyoto* (AGARWAL, *et al.*, 2009; KILIC-ERKEK *et al.*, 2016).

Os dados do estudo de Husain (2003) sugerem que o treinamento físico atenua a lesão oxidativa causada pelo inibidor da NOS, aumentando os níveis plasmáticos de NO, a relação GSH/GSSG e regulando positivamente a enzima antioxidante e diminuindo a PA e FC em ratos. Sendo assim, os estudos sugerem que o treinamento físico pode ser um fator importante para a prevenção de doenças cardiovasculares por induzir NO intrínseco e enzimas antioxidantes (TSUKIYAMA *et al.*, 2017). Outro fator importante está relacionado ao aumento da natriurese, devido a alterações nos receptores renais de Angiotensina-II e proteínas da via intracelular levando a queda nos níveis de pressão arterial observada em ratos SHR treinados em comparação a animais sedentários (CIAMPONE *et al.*, 2011). Em estudo em adolescentes hipertensos saudáveis o treinamento de exercícios de resistência moderada reduziu a PA, sendo indicado como uma intervenção terapêutica inicial (HAGBERG, 1983).

Por outro lado, muitos fatores têm sido associados ao desenvolvimento e manutenção da hipertensão, dentre eles o uso de esteroides anabolizantes. Quando o exercício é associado com o uso de EAs, os benefícios cardíacos associados ao exercício físico podem não ser totalmente obtidos, aumentando os riscos potenciais cardíacos dos EAs (HASSAN & KAMAL, 2013). No presente estudo os animais que fizeram uso de EAs apresentaram uma PA sistólica em repouso maior quando comparado tanto com os animais controle quanto treinados. Segundo Chaves *et al.*, (2006) o tratamento crônico com EAs causa um comprometimento da cardioproteção induzida pelo exercício sobre as atividades das enzimas antioxidantes, levando a uma redução da superóxido dismutase (SOD), glutationa peroxidase (GPx) e glutationa redutase (GR). Os resultados dos estudos de Frankenfeld *et al.*, (2014) e Magalhães et al. (2020) mostram que o uso crônico de EAs é capaz de aumentar a atividade de NOX no coração e no fígado, aumentando a produção de peróxido de hidrogênio, juntamente com diminuição das atividades da catalase hepática e da SOD, rompendo o equilíbrio redox celular, levando a um estado de estresse oxidativo.

De acordo com o estudo de De Lima *et al.*, (2020) devido ao aumento do estresse oxidativo seguido por uma redução na atividade da SOD nos rins causado pelo uso de EAs leva ao dano e fibrose renal. De acordo com Marques-Neto *et al.*, (2014) a cardioproteção induzida pelo exercício contra lesão de isquemia/reperfusão se torna prejudicada pelo uso crônico de EAs ativando o sistema cardíaco renina-angiotensina-aldosterona e regulando negativamente a expressão do canal de potássio sensível ao ATP (KATP). Assim como o uso crônico de EAs leva a aumentos da atividade da enzima conversora da angiotensina-I do ventrículo esquerdo, a expressão do receptor AT1, a aldosterona sintase (CYP11B2) e a expressão gênica da 11-β hidroxiesteróide desidrogenase 2 (11 β -HSD2) e marcadores inflamatórios, TGF β e osteopontina (DO CARMO *et al.*, 2011). Sendo assim, tais alterações induzidas pelo uso de EAs sobre diversos sistemas favorecem a elevação da PA observado nos estudos tanto em animais (TANNO *et al.*, 2013) quanto em usuários de EAs (RIEBE, FERNHALL & THOMPSON, 1992; PALATINI *et al.*, 1996; MEDRAŚ & TWOROWSKA, 2001; ACHAR, ROSTAMIAN & NARAYAN, 2010). Dessa forma, no presente estudo foi observada elevação da PA nos animais anabolizados. Sugerindo que os EAs podem reverter os efeitos benéficos do exercício sobre a pressão arterial. Em futuro próximo pretendemos em nosso laboratório, avaliar o papel dos EAs sobre a pressão arterial de

ratos espontaneamente hipertensos e treinados para expandir adicionalmente esse conceito.

Outro dado importante é sobre a retirada de EAs. Uma vez que, já é estabelecida na literatura que a retirada dos EAs se constitui em um problema médico importante, embora pouco conhecido, devido à potência dos EAs em causar dependência física e psicológica (MEDRAŚ & TWOROWSKA, 2001). Assim como, a elevação da pressão arterial sistólica e diastólica e a hipertrofia ventricular esquerda podem persistir mesmo após a interrupção do EAs (ACHAR, ROSTAMIAN & NARAYAN, 2010). De fato, alguns estudos sobre os efeitos do abuso de EAs na PA mostraram que as elevações podem persistir por 5 a 12 meses após a descontinuação do EAs (LENDERS *et al.*, 1988; URHAUSEN, ALBERS & KINDERMANN, 2004; BAGCHUS *et al.*, 2005). Dessa forma, os resultados do presente estudo corroboram a literatura atual, pois os animais tratados com EAs mesmo após a retirada apresentaram uma PA significativamente mais elevada em comparação tanto ao grupo controle quanto aos treinados.

8.4 - Discussão resultados Variabilidade da Frequência Cardíaca

Buscando fundamentar os dados adquiridos com a pressão arterial, realizamos um estudo da modulação autonômica cardíaca por meio do estudo da variabilidade da frequencia cardíaca (VFC) em todos os grupos. A análise da VFC constitui uma ferramenta poderosa para avaliação da regulação autonômica cardíaca realizada nos domínios do tempo e da frequência. Sendo assim foi observado nos parâmetros do domínio do tempo nos animais tratados com EAs redução significativa da média dos intervalos R-R e do RMSSD, bem como, no domínio da frequência foi observado redução significativa da banda AF e aumento da BF assim como uma elevação na relação BF/AF. Esses dados sugrem que o uso de esteroides anabolizantes resultou em alterações significativas na modulação autonômica cardíaca, conforme avaliado pela variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Onde, a redução significativa da média dos intervalos R-R e do RMSSD sugere uma diminuição da variabilidade da frequência cardíaca em animais tratados com esteroides anabolizantes. Uma menor variabilidade da frequência cardíaca está associada a um predomínio do sistema nervoso simpático sobre o sistema nervoso parassimpático, indicando uma diminuição da capacidade de adaptação e regulação autonômica do coração. Assim como, a redução significativa da

banda AF (alta frequência) e o aumento da BF (baixa frequência), juntamente com o aumento da relação BF/AF, sugerem um desequilíbrio na atividade autonômica cardíaca. Normalmente, a banda AF está associada à modulação parassimpática do coração, enquanto a banda BF está relacionada à modulação simpática. Portanto, essas alterações sugerem um aumento da atividade simpática e uma diminuição da atividade parassimpática no coração dos animais tratados com esteroides anabolizantes.

Por outro lado, o treinamento físico diminuiu significativamente a FC de repouso, esse resultado corrobora o estudo de Rocha *et al.* (2007), dessa forma o treinamento físico pode ser uma terapia não farmacológica no tratamento e prevenção de diversas doenças cardiovasculares, pois gera uma série de adaptações fisiológicas no sistema cardiorrespiratório. Sendo assim, os resultados demonstram aumento da modulação nervosa parassimpática tônica produzida pelo treinamento físico, o que segundo Krieger, Brum & Negrão (1998), tais efeitos podem ser considerados um dos mecanismos envolvidos na atenuação da hipertensão induzida pelo treinamento físico. Por outro lado, o tratamento crônico com EAs, prejudicou a regulação autonômica cardíaca tônica, o que pode ser o mecanismo chave para arritmia induzida por esteroides anabolizantes e morte súbita cardíaca (PEREIRA-JUNIOR *et al.*, 2006; MAROCOLO *et al.*, 2013).

O estudo de Pereira-Junior *et al.* (2006), demonstrou que o grupo de ratos tratados com EAs apresentou diminuição da potência de AF da VFC em relação ao grupo controle, assim como, nos índices parassimpáticos no domínio do tempo também foram reduzidos (RMSSD e pNN50), o que corrobora a disfunção modulatória cardíaca parassimpática demonstrada pela análise espectral.

Os resultados do estudo de Marocolo *et al.* (2013) demonstraram que a disfunção autonômica cardíaca pode ocorrer mais precocemente, com redução significativa da AF e aumento da relação BF/AF, a partir da 4^a semana de tratamento com EAs.

Em estudos anteriores do nosso laboratório (OLIVARES *et al.*, 2014) ficou evidente que o tratamento com EAs aumentou a modulação simpática e diminuiu a modulação parassimpática (SDNN e RMSSD) após o tratamento com EAs). Esses resultados estão de acordo com outros pesquisadores que mostraram que o tratamento com EAs leva à disfunção na regulação autonômica cardíaca tônica com comprometimento acentuado da modulação cardíaca parassimpática e hiperatividade simpática. (BEUTEL, BERGAMASCHI & CAMPOS, 2005; PEREIRA-JUNIOR *et al.*, 2006). Assim como os resultados dos índices parassimpáticos no domínio do tempo

(RMSSD) também foram reduzidos, o que corrobora a disfunção cardíaca parassimpática demonstrada pela análise espectral (AUBERT *et al.*, 1999; EL-MAS & ABDEL-RAHMAN, 2004).

O RMSSD tem sido utilizado como melhor índice de controle parassimpático cardíaco (BERNTSON, 2005) o que sugere um comprometimento da reativação parassimpática nos ratos tratados com doses suprafisiológicas de EAs (MAROCOLO *et al.*, 2013).

Por outro lado, a redução induzida por EAs na modulação parassimpática cardíaca não foi prevenida pelo treinamento físico. No estudo de Marocolo *et al.* (2019) concluiu-se que, o EAs é capaz de induzir disfunção autonômica cardíaca e distúrbios de repolarização ventricular em ratos. Contudo, a combinação de um protocolo de treinamento físico durante o tratamento com EAs atenuou as anormalidades da repolarização ventricular, entretanto não foi capaz de prevenir a disfunção autonômica cardíaca. No entanto, o estudo de Carmo *et al.* (2011) observou que os efeitos negativos do uso de anabolizantes inibem os efeitos positivos do exercício sobre a frequência cardíaca em repouso. De fato, as alterações hemodinâmicas e alterações no controle reflexo da frequência cardíaca é observada em diferentes doses de EAs (BEUTEL, BERGAMASCHI & CAMPOS. 2005)

Os mecanismos relacionados à disfunção autonômica cardíaca no uso abusivo de EAs permanece desconhecido. No entanto, estudos anteriores relataram que os andrógenos podem atravessar a barreira hematoencefálica e se ligar a receptores androgênicos em diferentes regiões do cérebro (KINDLUNDH *et al.*, 2004; KICMAN, 2008; PENATTI *et al.*, 2009), se ligando aos receptores de estrogênio no hipotálamo e outras áreas do cérebro modulando da função do receptor GABA afetando a transmissão GABAérgica (PENATTI *et al.*, 2009; HENDERSON *et al.*, 2006). Sendo assim, é provável que os EAs alteram a modulação parassimpática mediada pelo GABA central e outros mecanismos, ligando-se a receptores androgênicos no hipotálamo e em regiões do tronco cerebral que controlam a resposta tônica e reflexa do sistema cardiovascular (MAIOR *et al.*, 2013). Além disso, Hamson *et al.* (2004) demonstraram a presença de receptores androgênicos no núcleo ambíguo, um centro cerebral relacionado ao controle vagal cardíaco. Sabe-se que o estado de hiperativação simpática poderia levar a uma diminuição do controle vagal cardíaco (LEVY, 1971). Entretanto, mais pesquisas precisam ser conduzidas para avaliar os possíveis mecanismos envolvidos nos efeitos centrais dos andrógenos na regulação autonômica cardíaca.

Contudo, após 4 semanas da retirada do EAs os efeitos observados na modulação autonômica no domínio do tempo e da frequência não foram revertidos. Dados de estudos anteriores do nosso laboratório sugerem que o uso de EAs durante a fase pré-púber induz alterações comportamentais, autonômicas e hidroeletrólíticas que se manifestam na fase adulta mesmo quando o tratamento é interrompido em ratos (OLIVARES *et al.*, 2014).

De acordo com os resultados do estudo de Marocolo, Silva-Neto & Neto (2018) a disfunção autonômica cardíaca induzida pelo uso crônico de EAs não é reversível após a interrupção do tratamento, predispondo ao risco cardiovascular e morte súbita.

8.5 - Discussão resultados Ecodopplercardiográfico (ECO)

Os resultados ecocardiográficos mostraram que os animais treinados apresentaram hipertrofia do ventrículo esquerdo (visto pelo aumento da massa do VE em mg) e aumento da câmara cárdea do VE (visto pelo aumento do DDFVE em mm). Por outro lado, foi possível observar redução da massa do VE (mm) e diminuição do DDFVE (mm) nos animais tratados com EAs, assim como, redução da função sistólica (visto pela diminuição da FEVE %) e aumento da ERPP nos animais tratados com EAs. Esses dados em conjunto sugerem que, enquanto o exercício físico utilizado nesse estudo propiciou hipertrofia fisiológica, o uso abusivo de EAs induziu a hipertrofia patológica do tipo cardiopatia restritiva associada a disfunção sistólica.

Os estudos de Fineschi *et al.*, (2001) e Dornas *et al.*, (2008) destacaram outros efeitos cardiovasculares importantes como a hipertrofia do ventrículo esquerdo acima dos padrões fisiológicos, sendo isto, um fator de risco importante para a morbidade e mortalidade. Tal fato, tem sido relacionado a arritmia cardíaca e morte súbita. Os autores puderam verificar que a utilização de EAs associado ao treinamento físico em ratos é capaz de gerar adaptações negativas no sistema cardiovascular, resultando numa diminuição da função cardíaca diastólica resultante da hipertrofia cardíaca patológica (mal-adaptativa). Esses resultados estão de acordo com o estudo de Demaria *et al.* (1978), que demonstrou que o treinamento físico pode resultar em hipertrofia fisiológica do ventrículo esquerdo (VE) associada a aumentos nas dimensões internas diastólicas finais do VE (DDFVE). Acredita-se que a remodelamento do VE associada ao treinamento físico seja benéfica, pois permite aumentos no volume de enchimento, necessários para aumentar o volume sistólico durante as sessões agudas de exercício,

sem produzir alterações excessivas nas pressões de enchimento (LEVINE *et al.*, 1991; WOODIWISS *et al.*, 1995)

O exercício físico de forma intensa está associado à conhecidas adaptações cardíacas, tais como o “coração de atleta”. Este processo, denominado remodelamento cardíaco induzida pelo exercício, é caracterizado por alterações cardíacas estruturais, incluindo hipertrofia ventricular esquerda com geometria específica do esporte (excêntrica *vs.* concêntrica) e alterações associadas nas funções sistólica e diastólica. Sendo estas adaptações resultados de mudanças significativas na estrutura e função do miocárdio compatíveis com alterações eletrocardiográficas, estando relacionado a diferentes fatores, tais como, o tipo, intensidade e frequência do exercício físico, que condicionam a remodelagem cardíaca (WEINER & BAGGISH, 2012).

Estudos iniciais em ecocardiografia bidimensional documentaram hipertrofia e aumento do DDFVE em atletas treinados em comparação aos indivíduos do grupo controle, mas sem alteração da FEVE, permanecendo normal no estado basal nesses indivíduos (ROESKE *et al.*, 1976). Segundo Pelliccia *et al.*, (1999) atletas de elite apresentam aumento nas dimensões ecocardiográficas do DDFVE, no entanto, esse aumento foi surpreendentemente em um grau compatível com cardiomiopatia dilatada primária, contudo, na ausência de disfunção sistólica, essa dilatação da cavidade é provavelmente uma adaptação fisiológica extrema ao condicionamento da atividade física intensa.

Atletas que participam de esportes de resistência foram observados, e foi possível notar o desenvolvimento das dimensões do ventrículo esquerdo sem um aumento da espessura da parede significativo (hipertrofia excêntrica), sendo que isto não é evidenciado em atletas envolvidos em treinamento de força, que comumente desenvolvem a parede do ventrículo esquerdo sem uma elevação significativa na dimensão da cavidade (hipertrofia concêntrica) (WHITE & SALEM, 1995).

Os resultados de estudos ecocardiográficos mostraram que os fisiculturistas que usam EAs têm menor dimensão ventricular esquerda com paredes mais espessas, função diastólica prejudicada, bem como, aumento da pressão sistólica (HASSAN, SALEM & SAYED, 2009). Sendo assim, de acordo com Woodiwiss *et al.* (2000) e Tagarakis *et al.* (2000), a administração de altas doses de EAs altera o remodelamento do VE induzida pelo exercício e, subsequentemente, reduz o efeito benéfico da hipertrofia fisiológica mediado pelo exercício físico. De fato, doses suprafisiológicas de EAs exacerbaram a hipertrofia cardíaca em ratos treinados. Dessa forma, o treinamento físico associado à

EA induz remodelamento mal-adaptativo e deterioração adicional no desempenho cardíaco, levando a perda dos efeitos benéficos na função do VE induzida pelo exercício. Esses resultados sugerem que o exercício mais o uso abusivo de EAs aumentam o conteúdo de colágeno cardíaco associado à ativação do sistema renina-angiotensina local (ROCHA *et al.*, 2007). E de acordo com Urhausen *et al.* (2004), tais alterações como hipertrofia concêntrica do VE, são irreversíveis no miocárdio, mesmo após a interrupção do uso de EAs.

O estudo de Petto *et al.* (2010), concluiu que o exercício físico resistido supervisionado exerce influência significativamente positiva sobre a fração de ejeção e massa ventricular esquerda.

Em resumo, estudos têm demonstrado que o uso de esteroides anabolizantes pode levar a alterações adversas na função cardíaca. Esses compostos podem causar hipertrofia ventricular esquerda, ou seja, aumento da massa muscular do coração, o que pode comprometer sua função contrátil. Além disso, os esteroides anabolizantes podem levar a disfunção diastólica, prejudicando a capacidade do coração de relaxar adequadamente entre as contrações. Também há evidências de que essas substâncias podem causar alterações no perfil lipídico, aumentando os níveis de colesterol e triglicerídeos, o que pode contribuir para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Por outro lado, o exercício físico regular e bem orientado geralmente tem efeitos benéficos sobre a função cardíaca. O exercício físico adequado promove um aumento da massa muscular cardíaca de forma fisiológica, resultando em uma função cardíaca mais eficiente. O coração se adapta ao exercício, apresentando um aumento do volume diastólico final e um aumento da espessura da parede do ventrículo esquerdo. Essas adaptações ajudam a melhorar o débito cardíaco, ou seja, a quantidade de sangue bombeada pelo coração por minuto, e a função contrátil geral do coração.

9. CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou que o exercício físico traz diversos benefícios nos parâmetros cognitivos de memória, hemodinâmicos e cardiovasculares na fase jovem de ratos *Wistar*, e mesmo com a retirada alguns efeitos permanecem na fase adulta. No entanto, com o uso abusivo de EAs tais benefícios induzidos pelo exercício físico são reduzidos ou até mesmo revertidos. Tais alterações negativas permanecem na fase adulta mesmo após a retirada dos EAs. Isso deixa claro que as alterações induzidas pelos EAs somente ou em associação com o exercício físico intenso na fase jovem podem deixar sequelas irreversíveis na vida adulta.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRAHIN, O.S.C.; SOUZA, N.S.F.; SOUSA, E.C.; MOREIRA, J.K.R. NASCIMENTO, V.C. Prevalência do uso e conhecimento de esteroides anabolizantes androgênicos por estudantes e professores de educação física que atuam em academias de ginástica. **Rev. bras. med. esporte**, p. 27-30, 2013.

ACHAR, S.; ROSTAMIAN, A.; NARAYAN, S. M. Cardiac and metabolic effects of anabolic-androgenic steroid abuse on lipids, blood pressure, left ventricular dimensions, and rhythm. **The American journal of cardiology**, v. 106, n. 6, p. 893-901, 2010.

AGARWAL, D. et al. Role of proinflammatory cytokines and redox homeostasis in exercise-induced delayed progression of hypertension in spontaneously hypertensive rats. **Hypertension**, v. 54, n. 6, p. 1393-1400, 2009.

AHLGRIM, C.; GUGLIN, M. Anabolics and cardiomyopathy in a bodybuilder: case report and literature review. **Journal of cardiac failure**, v. 15, n. 6, p. 496-500, 2009. ISSN 1071-9164.

ANAWALT, B. D. Detection of anabolic androgenic steroid use by elite athletes and by members of the general public. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 464, p. 21–27, 2018.

ANNITTO, W.J. & LAYMAN, W.A. Anabolic steroids and acute schizophrenic episode. **J.Clin. Psychiatr.** 1980; 41:143-144.

ANSELL, J. E; TIARKS, C; AND FAIRCHILD, V.K. Coagulation abnormalities associated with the use of anabolic steroids. **American heart journal**, v. 125, n. 2, p. 367-371, 1993.

ASSUNÇÃO, S.S.M. Muscle dysmorphia. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 24, n. Supl III, p. 80-4, 2002.

AUBERT, A. E. et al. Complexity of cardiovascular regulation in small animals. Philosophical transactions. **Series A, Mathematical, physical, and engineering sciences**, v. 367, n. 1892, p. 1239–50, 2009.

AUBERT, A. E. et al. The analysis of heart rate variability in unrestrained rats. Validation of method and results. **Computer methods and programs in biomedicine**, v. 60, n. 3, p. 197-213, 1999.

BAGCHUS, W. M. et al. Pharmacokinetic evaluation of three different intramuscular doses of nandrolone decanoate: analysis of serum and urine samples in healthy men. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 90, n. 5, p. 2624-2630, 2005.

BALSHAW, T. G. et al. Changes in agonist neural drive, hypertrophy and pre-training strength all contribute to the individual strength gains after resistance training. **European journal of applied physiology**, v. 117, n. 4, p. 631-640, 2017.

BARAVATI, H. G.; JOUKAR, S.; FATHPOUR, H.; KORDESTANI, Z. Nandrolone plus moderate exercise increases the susceptibility to lethal arrhythmias. **Research in cardiovascular medicine**, v. 4, n. 2, 2015.

BARNES, C. A. Memory deficits associated with senescence: a neurophysiological and behavioral study in the rat. **Journal of comparative and physiological psychology**, v. 93, n. 1, p. 74, 1979.

BASARIA, S. Androgen abuse in athletes: detection and consequences. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 95, n. 4, p. 1533-1543, 2010.

BAUMAN, D. H.; RICHERSON, J. T.; BRITT, A. L. A comparison of body and organ weights, physiologic parameters, and pathologic changes in target organs of rats

given combinations of exercise, anabolic hormone, and protein supplementation. **The American journal of sports medicine**, v. 16, n. 4, p. 397–402, 1988.

BEGUE, G. et al. Early activation of rat skeletal muscle IL-6/STAT1/STAT3 dependent gene expression in resistance exercise linked to hypertrophy. **PloS one**, v. 8, n. 2, p. e57141, 2013.

BERCHTOLD, N. C.; CASTELLO, N.; COTMAN, C. W. Exercise and time-dependent benefits to learning and memory. **Neuroscience**, v. 167, n. 3, p. 588-597, 2010.

BERNTSON, G. G.; LOZANO, D. L.; CHEN, Y. Filter properties of root mean square successive difference (RMSSD) for heart rate. **Psychophysiology**, v. 42, n. 2, p. 246-252, 2005.

BEUTEL, A.; BERGAMASCHI, C. T.; CAMPOS, R. B. Effects of chronic anabolic steroid treatment on tonic and reflex cardiovascular control in male rats. **Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology**. N. 93, p. 43–48. 2005.

BHASIN, S. et al. Anabolic-Androgenic Steroid Use in Sports, Health, and Society. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 53, n. 8, p. 1778-1794, 2021.

BJØRNEBEKK, A. et al. Cognitive performance and structural brain correlates in long-term anabolic-androgenic steroid exposed and nonexposed weightlifters. **Neuropsychology**, v. 33, n. 4, p. 547, 2019.

BOWERS, L. D. Anti-dope testing in sport: the history and the science. 2012.

BREUER, M.E.; MCGINNIS, M.Y.; LUMIA, A.R. & POSSIDENTE, B.P. Aggression in male rats receiving anabolic androgenic steroids: effects of social and environmental provocation. **Horm Behav**. Nov;40(3):409-18. 2001.

CAMILLETTI-MOIRON, D.; APARICIO, V. A.; NEBOT, E.; MEDINA, G.; MARTÍNEZ, R.; KAPRAVELOU, G.; ANDRADE, A.; PORRES, J. M.; LÓPEZ-JURADO, M.; ARANDA, P. High-intensity exercise modifies the effects of stanozololon brain oxidative stress in rats. **International journal of sports medicine**, v. 36, n. 12, p. 984–991, 2015.

CARMO, E. C. et al. A associação de esteroide anabolizante ao treinamento aeróbico leva a alterações morfológicas cardíacas e perda de função ventricular em ratos. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, São Paulo, v. 17, n. 2, p. 137-141, 2011.

CARREGOSA, M.S.; FARO, A. O significado dos anabolizantes para os adolescentes. **Trends in Psychology/Temas em Psicologia**, v. 24, n. 2, p. 519-532, 2016.

CASAROTTO, P. C.; ANDREATINI, R. Repeated paroxetine treatment reverses anhedonia induced in rats by chronic mild stress or dexamethasone. **European Neuropsychopharmacology**, v. 17, n. 11, p. 735-742, 2007.

CASSILHAS, R. C.; LEE, K. S.; FERNANDES, J.; OLIVEIRA, M. G. M.; TUFIK, S.; MEEUSEN, R.; DE MELLO, M. T. Spatial memory is improved by aerobic and resistance exercise through divergent molecular mechanisms. **Neuroscience**, v. 202, p. 309-317, 2012a.

CASSILHAS, R. C.; LEE, K. S.; VENANCIO, D. P.; OLIVEIRA, M. G. M. D.; TUFIK, S.; MELLO, M. D. Resistance exercise improves hippocampus-dependent memory. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 45, n. 12, p. 1215-1220, 2012b.

CASSILHAS, R. C.; REIS, I. T.; VENÂNCIO, D.; FERNANDES, J.; TUFIK, S.; MELLO, M. T. D. Animal model for progressive resistance exercise: a detailed description of model and its implications for basic research in exercise. **Motriz: Revista de Educação Física**, v. 19, n. 1, p. 178-184, 2013.

CASSILHAS, R. C. et al. Resistance exercise improves hippocampus-dependent memory. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 45, p. 1215-1220, 2012.

CHARRO, M. A.; AOKI, M. S.; COUTTS, A. J.; ARAÚJO, R. D. C.; BACURAU, R. F. Hormonal, metabolic and perceptual responses to different resistance training systems. **J Sports Med Phys Fitness**, v. 50, n. 2, p. 229-34, 2010.

CHAVES, E. A. et al. Nandrolone decanoate impairs exercise-induced cardioprotection: role of antioxidant enzymes. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**, v. 99, n. 4-5, p. 223-230, 2006.

CHAVES, E. A.; FORTUNATO, R. S.; CARVALHO, D. P.; NASCIMENTO, J. H. M.; OLIVEIRA, M. F. Exercise-induced cardioprotection is impaired by anabolic steroid treatment through a redox-dependent mechanism. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**, v. 138, p. 267-272, 2013.

CIAMPONE, S. et al. Long-term exercise attenuates blood pressure responsiveness and modulates kidney angiotensin II signalling and urinary sodium excretion in SHR. **Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system**, v. 12, n. 4, p. 394-403, 2011.

CLARK, A.S. et al. The effects of anabolic-androgenic steroids on learning and memory in male mice. **Physiol Behav**, v.1, n.87, p.116-124, 2006.

CLARK, A.S. & HENDERSON, L.P. Behavioral and physiological responses to anabolic-androgenic steroids. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, 27, pp.416-436, 2003.

CLARK, A.S. et al. Sex- and age-specific effects of anabolic androgenic steroids on reproductive behaviors and on GABAergic transmission in neuroendocrine control regions. **Brain Research**, v. 1, n. 1126, pp.122-138, 2006.

COHEN, J. et al. A league of their own: demographics, motivations and patterns of use of 1,955 male adult non-medical anabolic steroid users in the United States. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**, v. 4, n. 1, p. 1-14, 2007.

COLES, K.; TOMPOROWSKI, P. D. Effects of acute exercise on executive processing, short-term and long-term memory. **Journal of sports sciences**, v. 26, n. 3, p. 333-344, 2008.

CORRIGAN B. Anabolicsteroidsandthemind. **Medical JournalofAustralia**, v. 165, n. 4, p. 222-226, 1996.

COTMAN, C. W.; BERCHTOLD, Nicole C.; CHRISTIE, Lori-Ann. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. **Trends in neurosciences**, v. 30, n. 9, p. 464-472, 2007.

COYLE, E. F. et al. Time course of loss of adaptations after stopping prolonged intense endurance training. **Journal of Applied Physiology**, v. 57, n. 6, p. 1857-1864, 1984.

CUNHA, T. S.; TANNO, A. P.; MOURA, M. J. C. S.; MARCONDES, F. K. Influence of high-intensity exercise training and anabolic androgenic steroid treatment on rat tissue glycogen content. **Life sciences**, v. 77, n. 9, p. 1030-1043, 2005.

DE LIMA, E. M. et al. Eight weeks of treatment with nandrolone decanoate in female rats promotes disruption in the redox homeostasis and impaired renal function. **Life Sciences**, v. 242, p. 117-227, 2020.

DE OLIVEIRA, L.L.; NETO, J.L.C. Fatores sociodemográficos, perfil dos usuários e motivação para o uso de esteroides anabolizantes entre jovens adultos. **Revista Brasileira de Ciências do Esporte**, v. 40, n. 3, p. 309-317, 2018.

DE OLIVEIRA, U.; BOCALINI, D. S.; MARTINS FILHO, J. Body satisfaction and use anabolic steroids perceptions of adolescents. **Manual Therapy, Posturology & Rehabilitation Journal**, v. 17, p. 0-0, 2019.

DE SOUZA, R. W. A.; AGUIAR, A. F.; CARANI, F. R.; CAMPOS, G. E. R.; PADOVANI, C. R.; SILVA, M. D. P. High-Intensity Resistance Training with Insufficient Recovery Time Between Bouts Induce Atrophy and Alterations in Myosin Heavy Chain Content in Rat Skeletal Muscle. **The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology**, v. 294, n. 8, p. 1393-1400, 2011.

DEAK, T.; OKRAINETS, A.; DOREMUS-FITZWATER, T. L. Mechanisms of stress-dependent neuroinflammation and their implications for understanding consequences of alcohol exposure. In: **Neural-Immune Interactions in Brain Function and Alcohol Related Disorders**. Springer, Boston, MA, 2013. p. 133-166.

DEIANA, S.; PLATT, B.; RIEDEL, G. The cholinergic system and spatial learning. **Behavioural brain research**, v. 221, n. 2, p. 389-411, 2011.

DEMARIA, A. N. et al. Alterations in ventricular mass and performance induced by exercise training in man evaluated by echocardiography. **Circulation**, v. 57, n. 2, p. 237-244, 1978.

DIMAUBRO, J.; BALNAVE, R. J.; SHOREY, C. D. Effects of anabolic steroids and high intensity exercise on rat skeletal muscle fibres and capillarization. **European journal of applied physiology and occupational physiology**, v. 64, n. 3, p. 204-212, 1992.

DO CARMO, E. C. et al. Anabolic steroid associated to physical training induces deleterious cardiac effects. **Med Sci Sports Exerc**, v. 43, n. 10, p. 1836-48, 2011.

DÖBRÖSSY, M. D. et al. Differential effects of learning on neurogenesis: learning increases or decreases the number of newly born cells depending on their birth date. **Molecular psychiatry**, v. 8, n. 12, p. 974-982, 2003.

DORNAS, W. C; OLIVEIRA, T. T.; NAGEM, T. J. Efeitos adversos do abuso de esteroides anabólicos sobre o sistema cardiovascular. **Revista Brasileira de Farmacologia**, Rio de Janeiro, p. 259-263, Mar, 2008.

DOS SANTOS, M. R. et al. Impaired post exercise heart rate recovery in anabolic steroid users. **International journal of sports medicine**, v. 34, n. 10, p. 931-935, 2013.

DUNCAN, N. D.; WILLIAMS, D. A.; LYNCH, G. S. Adaptations in rat skeletal muscle following long-term resistance exercise training. **European journal of applied physiology and occupational physiology**, v. 77, n. 4, p. 372-378, 1998. ISSN 0301-5548.

DUNCAN, N. D.; WILLIAMS, D. A.; LYNCH, G. S. Adaptations in rat skeletal muscle following long-term resistance exercise training. **European journal of applied physiology and occupational physiology**, v. 77, n. 4, p. 372-378, 1998.

DURANT, R. H. et al. Use of multiple drugs among adolescents who use anabolic steroids. **New England Journal of Medicine**, v. 328, n. 13, p. 922-926, 1993. ISSN 0028-4793.

ELKS, J. (Ed.). **The dictionary of drugs: chemical data: chemical data, structures and bibliographies**. Springer, 2014.

EL-MAS, M. M.; ABDEL-RAHMAN, A. A. Differential modulation by estrogen of α 2-adrenergic and I1-imidazoline receptor-mediated hypotension in female rats. **Journal of Applied Physiology**, v. 97, n. 4, p. 1237-1244, 2004.

FABEL, K.; KEMPERMANN, G. Physical activity and the regulation of neurogenesis in the adult and aging brain. **Neuromolecular medicine**, v. 10, n. 2, p. 59-66, 2008.

FERNANDEZ, M.M.F.; HOSEY, R.G. Performance-enhancing drugs snare nonathletes, too: high school athletes aren't the only ones seeking an edge. Here are the red flags and unexpected drugs to watch for. **Journal of Family Practice**, v. 58, n. 1, p. 16-24, 2009.

FERREIRA, I. M. et al. The influence of 6 months of oral anabolic steroids on body mass and respiratory muscles in undernourished COPD patients. **CHEST Journal**, v. 114, n. 1, p. 19-28, 1998. ISSN 0012-3692.

FINESCHI, V. et al. Anabolic steroid abuse and cardiac sudden death: a pathologic study. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, Chicago, v. 125, no. 2, p. 253- 255, 2001.

FONTANA, K.; CAMPOS, G. E. R.; STARON, R. S.; DA CRUZ-HÖFLING, M. A. Effects of anabolic steroids and high-intensity aerobic exercise on skeletal muscle of transgenic mice. **PloSone**, v. 8, n. 11, p. e80909, 2013.

FRANKENFELD, S. P. et al. The anabolic androgenic steroid nandrolone decanoate disrupts redox homeostasis in liver, heart and kidney of male Wistar rats. **PloS one**, v. 9, n. 9, p. e102699, 2014.

FRATI, P; BUSARDÒ, F. P; CIPOLLONI, L; DE DOMINICIS, E; AND FINESCHI, V. Anabolic androgenic steroid (AAS) related deaths: autopic, histopathological and toxicological findings. **Current neuropharmacology**, v. 13, n. 1, p. 146-159, 2015a.

FRATI, P; KYRIAKOU, C; DEL RIO, A; MARINELLI, E; VERGALLO, G. M; ZAAMI, S. et al. Smart drugs and synthetic androgens for cognitive and physical enhancement: revolving doors of cosmetic neurology. **Current neuropharmacology**, v. 13, n. 1, p. 5-11, 2015b.

FREEMAN, E.R.; BLOOM, D.A.; MCGUIRE, E.J. A brief history of testosterone. **The Journal of urology**, v. 165, n. 2, p. 371-373, 2001.

GANSON, K. T.; CADET, T. J. Exploring anabolic-androgenic steroid use and teen dating violence among adolescent males. **Substance use & misuse**, v. 54, n. 5, p. 779-786, 2019.

GIBBONS, T. E. et al. Voluntary wheel running, but not a diet containing (-)-epigallocatechin-3-gallate and β-alanine, improves learning, memory and hippocampal neurogenesis in aged mice. **Behavioural brain research**, v. 272, p. 131-140, 2014.

GIL, J. H.; KIM, C. K. Effects of different doses of leucine ingestion following eight weeks of resistance exercise on protein synthesis and hypertrophy of skeletal muscle in rats. **Journal of exercise nutrition & biochemistry**, v. 19, n. 1, p. 31, 2015.

GOLDMAN, A. L.; POPE JR, H. G.; BHASIN, S. The health threat posed by the hidden epidemic of anabolic steroid use and body image disorders among young men. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 104, n. 4, p. 1069-1074, 2019.

GRAHAM, D. A.; RUSH, J. W.E. Exercise training improves aortic endothelium-dependent vasorelaxation and determinants of nitric oxide bioavailability in spontaneously hypertensive rats. **Journal of Applied Physiology**, v. 96, n. 6, p. 2088-2096, 2004.

HALLGREN, M. et al., 2015. Anti-Social Behaviors Associated with Anabolic-Androgenic Steroid Use among Male Adolescents. *Eur Addict Res*, 21, pp.321–326.

HAMSON, D. K.; JONES, B. A.; WATSON, N. V. Distribution of androgen receptor immunoreactivity in the brainstem of male rats. **Neuroscience**, v. 127, n. 4, p. 797-803, 2004.

HARAGUCHI, F. K., SILVA, M. E., NEVES, L. X., DOS SANTOS, R. C., & PEDROSA, M. L. Whey protein precludes lipid and protein oxidation and improves

body weight gain in resistance-exercised rats. **European journal of nutrition**, v. 50, n. 5, p. 331-339, 2011.

HARRIS, M. B. et al. Resistance training improves femoral artery endothelial dysfunction in aged rats. **European Journal of Applied Physiology**, v. 108, n. 3, p. 533-540, 2010.

HASSAN, A. F.; KAMAL, M. M. Effect of exercise training and anabolic androgenic steroids on hemodynamics, glycogen content, angiogenesis and apoptosis of cardiac muscle in adult male rats. **International journal of health sciences**, v. 7, n. 1, p. 47, 2013.

HASSAN, N. A.; SALEM, M. F.; SAYED, M. A. E. L. Doping and effects of anabolic androgenic steroids on the heart: histological, ultrastructural, and echocardiographic assessment in strength athletes. **Human & experimental toxicology**, v. 28, n. 5, p. 273-283, 2009.

HENDERSON, L. P. et al. Anabolic androgenic steroids and forebrain GABAergic transmission. **Neuroscience**, v. 138, n. 3, p. 793-799, 2006.

HERNANDEZ, J. M.; FEDELE, M. J.; FARRELL, P. A. Time course evaluation of protein synthesis and glucose uptake after acute resistance exercise in rats. **Journal of Applied Physiology**, v. 88, n. 3, p. 1142-1149, 2000.

HERRING, M. P. et al. Feasibility of exercise training for the short-term treatment of generalized anxiety disorder: a randomized controlled trial. **Psychotherapy and psychosomatics**, v. 81, n. 1, p. 21-28, 2011. ISSN 1423-0348.

HERRING, M. P.; O'CONNOR, P. J.; DISHMAN, R. K. The effect of exercise training on anxiety symptoms among patients: a systematic review. **Archives of internal medicine**, v. 170, n. 4, p. 321-331, 2010. ISSN 0003-9926.

HILDEBRANDT, T. et al. The Influence of Age of Onset and Acute Anabolic Steroid Exposure on Cognitive Performance, Impulsivity, and Aggression in Men. **Psychol Addict Behav**, v.4, n.28, p.1096–1104, 2014.

HINES, M. et al. Spatial abilities following prenatal androgen abnormality: Targeting and mental rotations performance in individuals with congenital adrenal hyperplasia. **Psychoneuroendocrinology**, v. 28, n. 8, p. 1010-1026, 2003.

HOFFMAN, J. R. et al. Position stand on androgen and human growth hormone use. **The Journal of Strength & Conditioning Research**, v. 23, p. S1-S59, 2009.

HORNBERGER JR, T. A.; FARRAR, R. P. Physiological hypertrophy of the FHL muscle following 8 weeks of progressive resistance exercise in the rat. **Canadian journal of applied physiology**, v. 29, n. 1, p. 16-31, 2004. ISSN 1066-7814.

HOVEIDA, R. et al. Treadmill running improves spatial memory in an animal model of Alzheimer's disease. **Behavioural brain research**, v. 216, n. 1, p. 270-274, 2011.

HUIE, M. J. An acute myocardial infarction occurring in an anabolic steroid user. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 26, n. 4, p. 408, 1994. ISSN 0195-9131.

HUSAIN, K. Interaction of exercise training and chronic NOS inhibition on blood pressure, heart rate, NO and antioxidants in plasma of rats. **Pathophysiology**, v. 10, n. 1, p. 47-56, 2003.

IP, E. J. et al. The Anabolic 500 survey: Characteristics of male users versus nonusers of anabolic-androgenic steroids for strength training. **Pharmacotherapy: The journal of human pharmacology and drug therapy**, v. 31, n. 8, p. 757-766, 2011.

IRIART, J.A.B.; CHAVES, J.C.; ORLEANS, R.G. Culto ao corpo e uso de anabolizantes entre praticantes de musculação. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, n. 4, p. 773-782, 2009.

JOUMAA, W. H., & LÉOTY, C. Differential effects of nandrolone decanoate in fast and slow rat skeletal muscles. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 33, n. 3, p. 397-403, 2001.

JUNG, S. et al. The effect of ladder-climbing exercise on atrophy/hypertrophy-related myokine expression in middle-aged male Wistar rats. **The Journal of Physiological Sciences**, v. 65, n. 6, p. 515-521, 2015.

KANAYAMA G, et al. Anabolic-androgenic steroid dependence: an emerging disorder. **Addiction**. v. 12, n. 104, p.1966-1978, 2009.

KANAYAMA, G.; POPE, H.G. Jr. History and epidemiology of anabolic androgens in athletes and non-athletes. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 464, p. 4-13, 2018.

KANAYAMA, G. et al. Cognitive deficits in long-term anabolic-androgenic steroid users. **Drug and alcohol dependence**, v. 130, n. 1-3, p. 208-214, 2013.

KANNANGARA, T. S. et al. Running reduces stress and enhances cell genesis in aged mice. **Neurobiology of aging**, v. 32, n. 12, p. 2279-2286, 2011.

KASHKIN, K.B. & KLEBER, H.D. HOOKED ON HORMONES? An anabolic steroid addiction hypothesis. **J.Am.Med.Assoc**, n. 261, p. 3166-3170, 1989.

KENNEDY, M. & LAWRENCE, C. Anabolicsteroid abuse andcardiacdeath. **The Medical journalofAustralia**, v. 158, n. 5, p. 346-348, 1993.

KENNEDY, M.; LAWRENCE, C. Anabolic steroid abuse and cardiac death. **The Medical journal of Australia**, v. 158, n. 5, p. 346-348, 1993. ISSN 0025-729X.

KERSEY, R. D. et al. National Athletic Trainers' Association position statement: anabolic-androgenic steroids. **Journal of athletic training**, v. 47, n. 5, p. 567-588, 2012.

KICMAN, A.T. Pharmacology of anabolic steroids. **British journal of pharmacology**, v. 154, n. 3, p. 502-521, 2008.

KILIC-ERKEK, O. et al. Detraining reverses exercise-induced improvement in blood pressure associated with decrements of oxidative stress in various tissues in spontaneously hypertensive rats. **Molecular and cellular biochemistry**, v. 412, n. 1, p. 209-219, 2016.

KIM, S. H. et al. Treadmill Running Improves Spatial Learning Memory Through Inactivation of Nuclear Factor Kappa B/Mitogen-Activated Protein Kinase Signaling Pathway in Amyloid- β -Induced Alzheimer Disease Rats. **International Neurourology Journal**, v. 25, n. Suppl 1, p. S35, 2021.

KINDLUNDH, A. M.S. et al. Increased dopamine transporter density in the male rat brain following chronic nandrolone decanoate administration. **Neuroscience letters**, v. 356, n. 2, p. 131-134, 2004.

KITAMURA, T.; MISHINA, M.; SUGIYAMA, H. Enhancement of neurogenesis by running wheel exercises is suppressed in mice lacking NMDA receptor ϵ 1 subunit. **Neuroscience research**, v. 47, n. 1, p. 55-63, 2003.

KOHMAN, R. A. et al. Voluntary wheel running enhances contextual but not trace fear conditioning. **Behavioural brain research**, v. 226, n. 1, p. 1-7, 2012.

KORENCHEVSKY, V.; DENNISON, M.; ELDRIDGE, M. The prolonged treatment of castrated and ovariectomized rats with testosterone propionate. **Biochemical Journal**, v. 31, n. 3, p. 475, 1937.

KOUVELAS, D. et al. Nandrolone abuse decreases anxiety and impairs memory in rats via central androgenic receptors. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 11, n. 7, p. 925-934, 2008.

KRIEGER, A. M.; BRUM, P.C.; NEGRAO, C.E. Role of arterial baroreceptor function on cardiovascular adjustments to acute and chronic dynamic exercise. **Biological research**, v. 31, p. 273-280, 1998.

KRONENBERG, G. et al. Subpopulations of proliferating cells of the adult hippocampus respond differently to physiologic neurogenic stimuli. **Journal of Comparative Neurology**, v. 467, n. 4, p. 455-463, 2003.

LABBAN, J. D.; ETNIER, J. L. Effects of acute exercise on long-term memory. **Research quarterly for exercise and sport**, v. 82, n. 4, p. 712-721, 2011.

LABBAN, J. D.; ETNIER, J. L. The effect of acute exercise on encoding and consolidation of long-term memory. **Journal of Sport and Exercise Psychology**, v. 40, n. 6, p. 336-342, 2018.

LEE, S. et al. Viral expression of insulin-like growth factor-I enhances muscle hypertrophy in resistance-trained rats. **Journal of applied physiology**, v. 96, n. 3, p. 1097-1104, 2004.

LEE, S.; HONG, K.S.; KIM, K. Effect of previous strength training episode and retraining on facilitation of skeletal muscle hypertrophy and contractile properties after long-term detraining in rats. **Journal of exercise rehabilitation**, v. 12, n. 2, p. 79, 2016.

LENDERS, J. W. M. et al. Deleterious effects of anabolic steroids on serum lipoproteins, blood pressure, and liver function in amateur body builders. **International journal of sports medicine**, v. 9, n. 01, p. 19-23, 1988.

LEVINE, B. D. et al. Left ventricular pressure-volume and Frank-Starling relations in endurance athletes. Implications for orthostatic tolerance and exercise performance. **Circulation**, v. 84, n. 3, p. 1016-1023, 1991.

LEVY, M. N. Brief reviews: sympathetic-parasympathetic interactions in the heart. **Circulation research**, v. 29, n. 5, p. 437-445, 1971.

LI, S.; WANG, C.; WANG, W.; DONG, H.; HOU, P.; TANG, Y. Chronic mild stress impairs cognition in mice: from brain homeostasis to behavior. **Life sciences**, v. 82, n. 17-18, p. 934-942, 2008.

LINDBLOM, J. et al. Anabolic androgenic steroid nandrolone decanoate reduces hypothalamic proopiomelanocortin mRNA levels. **Brain research**, v. 986, n. 1-2, p. 139-147, 2003.

LISE M.L.Z, et al. O abuso de esteróides anabólicos androgênicos em atletismo. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 45, n. 4, p. 364-370, 1999.

LLEWELLYN, W. **Anabolics**. Molecular Nutrition LLC, 2011.

LOPRINZI, P. D. et al. The effects of acute exercise on short-and long-term memory: considerations for the timing of exercise and phases of memory. **Europe's Journal of Psychology**, v. 17, n. 1, p. 85, 2021.

LOPRINZI, P. D.; FRITH, E. A brief primer on the mediational role of BDNF in the exercise-memory link. **Clinical physiology and functional imaging**, v. 39, n. 1, p. 9-14, 2019.

LOWE, D. A.; ALWAY, S. E. Animal models for inducing muscle hypertrophy: are they relevant for clinical applications in humans?. **Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy**, v. 32, n. 2, p. 36-43, 2002.

LUCIANO, T. F. et al. Responses of skeletal muscle hypertrophy in Wistar rats to different resistance exercise models. **Physiological Research**, v. 66, n. 2, p. 317, 2017.

LUIJKX, T. et al. Anabolic androgenic steroid use is associated with ventricular dysfunction on cardiac MRI in strength trained athletes. **International journal of cardiology**, v. 167, n. 3, p. 664-668, 2013. ISSN 0167-5273.

LUPIEN, S. J.; MAHEU, F.; TU, M.; FIOCCO, A.; SCHRAMEK, T. E. The effects of stress and stress hormones on human cognition: Implications for the field of brain and cognition. **Brain and cognition**, v. 65, n. 3, p. 209-237, 2007.

MAGALHÃES, S. C. et al. High-dose Nandrolone Decanoate induces oxidative stress and inflammation in retroperitoneal adipose tissue of male rats. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 203, p. 105728, 2020.

MAGNUSSON, K. et al. Nandrolone decanoate administration elevates hippocampal prodynorphin mRNA expression and impairs Morris water maze performance in male rats. **Neuroscience letters**, v. 467, n. 3, p. 189-193, 2009.

MAIOR, A. S. et al. Cardiac autonomic dysfunction in anabolic steroid users. **Scandinavian journal of medicine & science in sports**, v. 23, n. 5, p. 548-555, 2013.

MANGER, T. A.; MOTTA, R. W. The impact of an exercise program on posttraumatic stress disorder, anxiety, and depression. **International journal of emergency mental health**, v. 1, n. 7, p. 49-57, 2005. ISSN 1522-4821.

MARAVELIAS, C. et al. Adverse effects of anabolic steroids in athletes: a constant threat. **Toxicology letters**, v. 158, n. 3, p. 167-175, 2005. ISSN 0378-4274.

MAROCOLO, M. et al. Anabolic steroid treatment induces cardiac autonomic dysfunction in rats: time-course of heart rate variability. **American Journal of Biomedical Engineering**. v. 3, n. 3, p. 54-62, 2013.

MAROCOLO, M. et al. Combined effects of exercise training and high doses of anabolic steroids on cardiac autonomic modulation and ventricular repolarization properties in rats. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 97, n. 12, p. 1185-1192, 2019.

MAROCOLO, M.; SILVA-NETO, J. A.; NETO, O. B. Acute interruption of treatment with nandrolone decanoate is not sufficient to reverse cardiac autonomic dysfunction and ventricular repolarization disturbances in rats. **Steroids**, v. 132, p. 12-17, 2018.

MARQUES-NETO, S. R. et al. AT1 and aldosterone receptors blockade prevents the chronic effect of nandrolone on the exercise-induced cardioprotection in perfused rat heart subjected to ischemia and reperfusion. **Cardiovascular drugs and therapy**, v. 28, n. 2, p. 125-135, 2014.

MCGINNIS, M. Y. et al. Physical provocation potentiates aggression in male rats receiving anabolic androgenic steroids. **Hormones and behavior**, v. 41, n. 1, p. 101-110, 2002.

MCILWAIN, K. L. et al. The use of behavioral test batteries: effects of training history. **Physiology & behavior**, v. 73, n. 5, p. 705-717, 2001. ISSN 0031-9384.

MCLAY, R. N.; FREEMAN, S. M.; ZADINA, J. E. Chronic corticosterone impairs memory performance in the Barnes maze. **Physiology & behavior**, v. 63, n. 5, p. 933-937, 1998.

MEDRAŚ, M.; TWOROWSKA, U. Treatment strategies of withdrawal from long-term use of anabolic-androgenic steroids. **Polski Merkuriusz Lekarski: Organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego**, v. 11, n. 66, p. 535-538, 2001.

MELO, R. M.; MARTINHO JR, E.; MICHELINI, L. C. Training-induced, pressure-lowering effect in SHR: wide effects on circulatory profile of exercised and nonexercised muscles. **Hypertension**, v. 42, n. 4, p. 851-857, 2003.

MIKICS, É. et al. Behavioral specificity of non-genomic glucocorticoid effects in rats: effects on risk assessment in the elevated plus-maze and the open-field. **Hormones and behavior**, v. 48, n. 2, p. 152-162, 2005. ISSN 0018-506X.

MILLER, N.S. The Pharmacology of Anabolic-Androgen Steroids. In: **The Pharmacology of Alcohol and Drugs of Abuse and Addiction**. Springer, New York, NY, 1991. p. 125-132.

MINEIRO L.; SILVA, J.C.; JUNIOR, O.M.S.; ROCHA, R.E. Uso de esteroides por frequentadores de academias de musculação cidade de Caçador-SC. **Rev Bras Presc Fisiol Exe**. v. 9, n. 53, p. 321-327, 2016.

MOLANOURI SHAMSI, M. et al. Effect of resistance exercise training on expression of Hsp70 and inflammatory cytokines in skeletal muscle and adipose tissue of STZ-induced diabetic rats. **Cell stress and chaperones**, v. 21, n. 5, p. 783-791, 2016.

MONTARON, M. F. et al. Lifelong corticosterone level determines age-related decline in neurogenesis and memory. **Neurobiology of aging**, v. 27, n. 4, p. 645-654, 2006.

MORRISON, T.R., RICCI, L.A. & MELLONI, R.H. Anabolic/androgenic steroid administration during adolescence and adulthood differentially modulates aggression and anxiety. **Hormones and Behavior**, n. 69, pp.132–138, 2015.

MORRISON, T.R., SIKES, R.W. & MELLONI, A.R.H. Anabolic Steroids alter the physiological activity of aggression circuits in the lateral anterior hypothalamus. **Neuroscience**, n. 315, pp.1–17, 2016.

MORTON, I. K.; HALL, J. M. Concise dictionary of pharmacological agents: properties and synonyms. **Springer Science & Business Media**, 1999.

MUCHMORE, J. et al. Prevention of loss of vertebral bone density in heart transplant patients. **The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation**, v. 11, n. 5, p. 959-63; discussion 963-4, 1991. ISSN 1053-2498.

MUELLER, S. C. et al. Early androgen exposure modulates spatial cognition in congenital adrenal hyperplasia (CAH). **Psychoneuroendocrinology**, v. 33, n. 7, p. 973-980, 2008.

MYHRER, T. Neurotransmitter systems involved in learning and memory in the rat: a meta-analysis based on studies of four behavioral tasks. **Brain Research Reviews**, v. 41, n. 2-3, p. 268-287, 2003.

NARAGHI, M. A.; ABOLHASANI, F.; KASHANI, I.; ANARKOOLI, I. J.; HEMADI, M.; AZAMI, A.; BARBARESTANI, M.;AITKEN, R. J.; SHOKRI, S. The effects of swimming exercise and supraphysiological doses of nandrolonedecanoate on the testis in adult male rats: a transmission electron microscope study. **Folia morphologica**, v. 69, n. 3, p. 138–146, 2010.

NELSON, A. J.; IWAMOTO, G. A. Reversibility of exercise-induced dendritic attenuation in brain cardiorespiratory and locomotor areas following exercise detraining. **Journal of applied physiology**, v. 101, n. 4, p. 1243-1251, 2006.

NIESCHLAG, E. et al. Male reproductive health and dysfunction. **Internistische. Praxis. Andrology**, v. 51, p. 751, 2011.

NIESCHLAG, E.; BEHRE, H. M.; NIESCHLAG, S. (Ed.). Testosterone: action, deficiency, substitution. **Cambridge University Press**, 2012.

NILSSON, M. I.; GREENE, N. P.; DOBSON, J. P.; WIGGS, M. P.; GASIER, H. G.; MACIAS, B. R.; FLUCKEY, J. D. Insulin resistance syndrome blunts the mitochondrial anabolic response following resistance exercise. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 299, n. 3, p. E466-E474, 2010.

NILSSON, S. et al. The prevalence of the use of androgenic anabolic steroids by adolescents in a county of Sweden. **The European Journal of Public Health**, v. 11, n. 2, p. 195-197, 2001. ISSN 1101-1262.

NILSSON, S. Androgenic anabolic steroid use among male adolescents in Falkenberg. **European journal of clinical pharmacology**, v. 48, n. 1, p. 9-11, 1995. ISSN 0031-6970.

NOTOMI, T.; LEE, S. J.; OKIMOTO, N.; OKAZAKI, Y.; TAKAMOTO, T.; NAKAMURA, T.; SUZUKI, M. Effects of resistance exercise training on mass, strength, and turnover of bone in growing rats. **European journal of applied physiology**, v. 82, n. 4, p. 268-274, 2000.

OLIVARES, E. L. et al. Bone marrow stromal cells improve cardiac performance in healed infarcted rat hearts. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, v. 287, n. 2 56-2, p. H464-H470, 2004.

OLIVARES, E. L. et al. Social stress-induced hypothyroidism is attenuated by antidepressant treatment in rats. **Neuropharmacology**, v. 62, n. 1, p. 446-456, 2012.

OLIVARES, E. L. et al. Administration of an anabolic steroid during the adolescent phase changes the behavior, cardiac autonomic balance and fluid intake in male adult rats. **Physiology & behavior**, v. 126, p. 15-24, 2014.

PADILHA, C. S. et al. Moderate vs high-load resistance training on muscular adaptations in rats. **Life sciences**, v. 238, p. 116964, 2019.

PAGONIS, T. A. et al. Psychiatric side effects induced by supraphysiological doses of combinations of anabolic steroids correlate to the severity of abuse. **European Psychiatry**, v. 21, n. 8, p. 551-562, 2006. ISSN 0924-9338.

PARKINSON, A. B.; EVANS, N. A. Anabolic androgenic steroids: a survey of 500 users. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 38, n. 4, p. 644-651, 2006. ISSN 0195-9131.

HENDERSON, L. P. et al. Anabolic androgenic steroids and forebrain GABAergic transmission. **Neuroscience**, v. 138, n. 3, p. 793-799, 2006.

PEIXINHO-PENA, L. F. et al. A strength exercise program in rats with epilepsy is protective against seizures. **Epilepsy & Behavior**, v. 25, n. 3, p. 323-328, 2012.

PELLICCIA, A. et al. Physiologic left ventricular cavity dilatation in elite athletes. **Annals of internal medicine**, v. 130, n. 1, p. 23-31, 1999.

PENATTI, C.A.A; PORTER, D. M.; HENDERSON, L. P. Chronic exposure to anabolic androgenic steroids alters neuronal function in the mammalian forebrain via androgen receptor-and estrogen receptor-mediated mechanisms. **Journal of Neuroscience**, v. 29, n. 40, p. 12484-12496, 2009.

PEREIRA-JUNIOR, P. P. et al. Cardiac autonomic dysfunction in rats chronically treated with anabolic steroid. **European journal of applied physiology**, v. 96, n. 5, p. 487-494, 2006.

PEREIRA-JUNIOR, P. P. et al. Noninvasive method for electrocardiogram recording in conscious rats: feasibility for heart rate variability analysis. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 82, n. 2, p. 431-437, 2010.

PEREIRA-JUNIOR, Pedro P. et al. Cardiac autonomic dysfunction in rats chronically treated with anabolic steroid. **European journal of applied physiology**, v. 96, n. 5, p. 487-494, 2006.

PETRIZ, B. A. et al. Exercise performed around MLSS decreases systolic blood pressure and increases aerobic fitness in hypertensive rats. **BMC physiology**, v. 15, n. 1, p. 1-6, 2015.

PETTO, J.; FERRAZ, G.R.; BOUÇAS, T. Influência do exercício físico resistido na melhora da fração de ejeção em indivíduo chagásico. **Revista Brasileira de Fisiologia do Exercício**, v. 9, n. 3, p. 181-183, 2010

PIERETTI, S. et al. Brain nerve growth factor unbalance induced by anabolic androgenic steroids in rats. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 45, n. 1, p. 29-35, 2013.

POPE, H.G. Jr, et al. Adverse health consequences of performance-enhancing drugs: an Endocrine Society scientific statement. **Endocr Rev**. 2014;35(3):341-375.

POPE, H.G. Jr & KATZ, D.L. Psychiatric and medical effects of anabolic-androgenic steroid use. A controlled study of 160 athletes. **Archives of general psychiatry**, v. 51, n. 5, p. 375-382, 1994.

POPE, H. G. Jr; KHALSA, J. H.; BHASIN, S. Body image disorders and abuse of anabolic-androgenic steroids among men. **Jama**, v. 317, n. 1, p. 23-24, 2017.

PORSOLT, R. D. et al. Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. **European journal of pharmacology**, v. 47, n. 4, p. 379-391, 1978.

PRESTES, J. et al. Resistance training and glycogen content in ovariectomized rats. **International journal of sports medicine**, v. 33, n. 07, p. 550-554, 2012.

RADAK, Z. et al. The effects of training and detraining on memory, neurotrophins and oxidative stress markers in rat brain. **Neurochemistry international**, v. 49, n. 4, p. 387-392, 2006.

RAINER, Q. et al. Chronic nandrolone decanoate exposure during adolescence affects emotional behavior and monoaminergic neurotransmission in adulthood. **Neuropharmacology**, v. 83, p.79-88, 2014.

RAMOS-PRATTS, K. et al. Sex-specific effect of the anabolic steroid, 17 α -methyltestosterone, on inhibitory avoidance learning in periadolescent rats. **Behaviour Processes**, v. 99, p.33–80, 2013.

RIBEIRO B. Esteroides Androgénicos Anabolizantes (EAAs) – uma breve revisão. **Rev. Med. Desp. informa**, v. 2, p. 22-5, 2011.

RIEBE, D.; FERNHALL, B.; THOMPSON, P.D. The blood pressure response to exercise in anabolic steroid users. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 24, n. 6, p. 633-637, 1992.

RIEZZO, I. et al. Heart disease induced by AAS abuse, using experimental mice/rats models and the role of exercise-induced cardiotoxicity. **Mini reviews in medicinal chemistry**, v. 11, n. 5, p. 409-424, 2011.

ROCHA, F. L. et al. Anabolic steroids induce cardiac renin-angiotensin system and impair the beneficial effects of aerobic training in rats. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 293, n. 6, p. H3575-H3583, 2007.

ROCHA, M.; AGUIAR, F.; RAMOS, H. O uso de esteroides androgénicos anabolizantes e outros suplementos ergogênicos—uma epidemia silenciosa. **Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo**, v. 9, n. 2, p. 98-105, 2014.

RODRIGUES, M. D.; BORIN, S. H.; SILVA, C. A. Relações metabólicas em ratos sob o treinamento anaeróbio em escada. **Revista Brasileira de Ciências do Esporte**, v. 39, p. 63-67, 2017.

ROESKE, WILLIAM R. et al. Noninvasive evaluation of ventricular hypertrophy in professional athletes. **Circulation**, v. 53, n. 2, p. 286-291, 1976.

ROESLER, R. et al. Infusions of AP5 into the basolateral amygdala impair the formation, but not the expression, of step-down inhibitory avoidance. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 33, n. 7, p. 829-834, 2000.

ROESLER, R. et al. Involvement of hippocampal NMDA receptors in retention of shuttle avoidance conditioning in rats. **Brazilian journal of medical and biological research**, v. 31, n. 12, p. 1601-1604, 1998.

ROSE, E. H.; DE AQUINO NETO, F. R.; DE MORAES MOREAU, R. L.; & DE CASTRO, R. R. T. Anti-doping control in Brazil: results from the year of 2003 and prevention activities. **Rev Bras Med Esporte**, v. 10, p. 289-293, 2004.

ROWE, R., BERGER, I. & COPELAND, J. No pain, no gainz? Performance and image-enhancing drugs, health effects and information seeking. **Drugs Educ Prev Pol**, n. 5, v. 24, pp.400–408. 2017.

RYGULA R.; ABUMARIA N.; FLUGGE G.; FUCHS E.; RUTHER E.; HAVEMANN-REINECKE U. Anhedonia and motivational deficits in rats: impact of chronic socialstress. **Behavioural brain research**, v. 162, n. 1, p. 127-134, 2005.

SABORIDO, A.; NAUDÍ, A.; PORTERO-OTÍN, M.; PAMPLONA, R.; MEGÍAS, A. Stanozolol treatment decreases the mitochondrial ROS generation and

oxidative stress induced by acute exercise in rat skeletal muscle. **Journal of applied physiology**, v. 110, n. 3, p. 661–669, 2010.

SALAS-RAMIREZ, K.Y., MONTALTO, P.R. & SISK, C.L. Anabolic steroids have long-lasting effects on male social behaviors. **Behavioural Brain Research**, v. 208, pp.328–335, 2010.

SANTORO, Nanette et al. Compounded bioidentical hormones in endocrinology practice: an Endocrine Society scientific statement. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 101, n. 4, p. 1318-1343, 2016.

SCHLIEBS, R.; ARENDT, T. The cholinergic system in aging and neuronal degeneration. **Behavioural brain research**, v. 221, n. 2, p. 555-563, 2011.

SCHLÜTER, Klaus-Dieter; SCHRECKENBERG, Rolf; DA COSTA REBELO, Rui Manuel. Interaction between exercise and hypertension in spontaneously hypertensive rats: a meta-analysis of experimental studies. **Hypertension Research**, v. 33, n. 11, p. 1155-1161, 2010.

SCOTT, D. M.; WAGNER, J. C.; BARLOW, T. W. Anabolic steroid use among adolescents in Nebraska schools. **American journal of health-system pharmacy**, v. 53, n. 17, p. 2068-2072, 1996. ISSN 1079-2082.

SEENE, T.; VIRU, A. The catabolic effect of glucocorticoids on different types of skeletal muscle fibres and its dependence upon muscle activity and interaction with anabolic steroids. **Journal of Steroid Biochemistry**, v. 16, n. 2, p. 349–352, 1982.

SELAKOVIC, D.; JOKSIMOVIC, J.; ZALETEL, I.; PUSKAS, N.; MATOVIC, M.; ROSIC, G. The opposite effects of nandrolone decanoate and exercise on anxiety levels in rats may involve alterations in hippocampal parvalbumin-positive interneurons. **PloS One**, v. 12, n. 12, p. e0189595, 2017.

SESSA, F; ANNA, V; MESSINA, G; CIBELLI, G; MONDA, V; MARSALA, G. et al. Heart rate variability as predictive factor for sudden cardiac death. **Aging (Albany NY)**, v. 10, n. 2, p. 166, 2018b.

SESSA. F; SALERNO, M; MIZIO, J; BERTOZZI, G; MESSINA, G; TOMAIUOLO, B; PISANELLI, D; MAGLIETTA, F; RICCI, P; POMARA, C. Anabolic androgenics steroids: searching new molecular biomarkers. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, p. 1321, 2018a.

SHIRPOOR, A.; HESHMATIAN, B.; TOFIGHI, A.; ELIASABAD, S. N.; KHERADMAND, F.; ZEREHPOOSH, M. Nandrolone administration with or without strenuous exercise increases cardiac fatal genes overexpression, calcium/calmodulin-dependent protein kinase II δ , and monoamine oxidase activities and enhances blood pressure in adult wistar rats. **Gene**, v. 697, p. 131-137, 2019.

SHOKRI, S.; AITKEN, R. J.; ABDOLVAHHABI, M.; ABOLHASANI, F.; GHASEMI, F. M.; KASHANI, I.; EJTEMAEIMEHR, S.; AHMADIAN, S.; MINAEI, B.; NARAGHI, M. A. Exercise and supraphysiological dose of nandrolone deconoate increase apoptosis in spermatogenic cells. **Basic & clinical pharmacology & toxicology**, v. 106, n. 4, p. 324–330, 2010.

SIGWALT, A. R. et al. Molecular aspects involved in swimming exercise training reducing anhedonia in a rat model of depression. **Neuroscience**, v. 192, p. 661-674, 2011.

SILVA, F. R. F. et al. The Anabolic Androgenic Steroid Testosterone Propionate Decreases Recognition Memory in Adult Male Rats. **Current Psychopharmacology**, v. 2, n. 3, p. 247-253, 2013.

SILVA, P.R.P et al. Anabolic steroids in sports. **Rev. Bras. Med. Esp**, v. 8, p. 235-243, 2002.

SJÖQVIST, F.; GARLE, M.; RANE, A. Use of doping agents, particularly anabolic steroids, in sports and society. **The Lancet**, v. 371, n. 9627, p. 1872-1882, 2008.

SMITH, S. T.; STACKMAN, R. W.; CLARK, A. S. Spatial working memory is preserved in rats treated with anabolic-androgenic steroids. **Brain research**, v. 737, n. 1-2, p. 313-316, 1996.

SNYDER, J. S. et al. The effects of exercise and stress on the survival and maturation of adult-generated granule cells. **Hippocampus**, v. 19, n. 10, p. 898-906, 2009.

SOFRONIEW, M. V.; HOWE, C. L.; MOBLEY, W. C. Nerve growth factor signaling, neuroprotection, and neural repair. **Annual review of neuroscience**, v. 24, n. 1, p. 1217-1281, 2001.

SPRITZER, M. D. et al. Effects of testosterone on spatial learning and memory in adult male rats. **Hormones and behavior**, v. 59, n. 4, p. 484-496, 2011.

SQUIRE, L. R.; ZOLA, S. M. Episodic memory, semantic memory, and amnesia. **Hippocampus**, v. 8, n. 3, p. 205-211, 1998.

STRAWFORD, A. et al. Resistance exercise and supraphysiologic androgen therapy in eugonadal men with HIV-related weight loss: a randomized controlled trial. **Jama**, v. 281, n. 14, p. 1282-1290, 1999. ISSN 0098-7484.

STRICKLAND, J. C.; SMITH, M. A. Animal models of resistance exercise and their application to neuroscience research. **Journal of neuroscience methods**, v. 273, p. 191-200, 2016.

SWERDLOFF, R. S.; WANG, C.; CUNNINGHAM, G.; DOBS, A.; IRANMANESH, A., MATSUMOTO, A. M.; SNYDER, P.J.; WEBER, T.; LONGSTRETH, J.; BERMAN, N. Long-term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 85, n. 12, p. 4500-4510, 2000.

TAGARAKIS, C. V. M. et al. Testosterone-proplionate impairs the response of the cardiac capillary bed to exercise. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 32, n. 5, p. 946-953, 2000.

TAGARAKIS, C. V. M.; BLOCH, W.; HARTMANN, G.; HOLLMANN, W.; ADDICKS, K. Anabolic steroids impair the exercise-induced growth of the cardiac capillary bed. **International journal of sports medicine**, v. 21, n. 6, p. 412-418, 2000.

TAKAHASHI, M.; TATSUGI, Y.; KOHNO, T. Endocrinological and pathological effects of anabolic-androgenic steroid in male rats. **Endocrine Journal**, v. 51, n. 4, p. 425-434, 2004.

TANNO, A.P. et al. Effects of nandrolone and resistance training on the blood pressure, cardiac electrophysiology, and expression of atrial β -adrenergic receptors. **Life Sciences**, v. 92, n. 20-21, p. 1029-1035, 2013.

THORLINDSSON, T.; HALLDORSSON, V. Sport, and use of anabolic androgenic steroids among Icelandic high school students: a critical test of three perspectives. **Substance abuse treatment, prevention, and policy**, v. 5, n. 1, p. 1-11, 2010.

TSAI, J.C. et al. The beneficial effect of regular endurance exercise training on blood pressure and quality of life in patients with hypertension. **Clinical and experimental hypertension**, v. 26, n. 3, p. 255-265, 2004.

URHAUSEN, A.; ALBERS, T.; KINDERMANN, W. Are the cardiac effects of anabolic steroid abuse in strength athletes reversible?. **Heart**, v. 90, n. 5, p. 496-501, 2004.

VAN DER BORGHT, K. et al. Physical exercise leads to rapid adaptations in hippocampal vasculature: temporal dynamics and relationship to cell proliferation and neurogenesis. **Hippocampus**, v. 19, n. 10, p. 928-936, 2009.

VAN PRAAG, H. et al. Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. **Journal of Neuroscience**, v. 25, n. 38, p. 8680-8685, 2005.

VAN PRAAG, H. Neurogenesis and exercise: past and future directions. **Neuromolecular medicine**, v. 10, n. 2, p. 128-140, 2008.

VAN PRAAG, H.; KEMPERMANN, G.; GAGE, F. H. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. **Nature neuroscience**, v. 2, n. 3, p. 266-270, 1999.

VAN PRAAG, H.; KEMPERMANN, G.; GAGE, F. H. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. **Nature neuroscience**, v. 2, n. 3, p. 266-270, 1999.

VAYNMAN, S.; YING, Z.; GOMEZ-PINILLA, F. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. **European Journal of neuroscience**, v. 20, n. 10, p. 2580-2590, 2004.

VERDI, J. M. et al. p75LNGFR regulates Trk signal transduction and NGF-induced neuronal differentiation in MAH cells. **Neuron**, v. 12, n. 4, p. 733-745, 1994.

WANG, C.; SWERDLOFF, R. S.; IRANMANESH, A.; DOBS, A.; SNYDER, P. J., CUNNINGHAM, G.; MATSUMOTO, A. M.; WEBER, T.; BERMAN, N. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 85, n. 8, p. 2839-2853, 2000.

WEINER, R. B.; BAGGISH, A. L. Exercise-induced cardiac remodeling. **Progress in cardiovascular diseases**, v. 54, n. 5, p. 380-386, 2012.

WIGHT, J.N & SALEM, D. Sudden cardiac death and the athletes heart. **Arch. Internal. Med**, p. 1473-1480, 1995.

WINTER, B. et al. High impact running improves learning. **Neurobiology of learning and memory**, v. 87, n. 4, p. 597-609, 2007.

WIRTH, O.; GREGORY, E. W.; CUTLIP, R. G.; MILLER, G. R. Control and quantitation of voluntary weight-lifting performance of rats. **Journal of applied physiology**, v. 95, n. 1, p. 402-412, 2003.

WOODIWISS, A. J. et al. Effects of an androgenic steroid on exercise-induced cardiac remodeling in rats. **Journal of applied physiology**, v. 88, n. 2, p. 409-415, 2000.

WOODIWISS, ANGELA J.; NORTON, GAVIN R. Exercise-induced cardiac hypertrophy is associated with an increased myocardial compliance. **Journal of Applied Physiology**, v. 78, n. 4, p. 1303-1311, 1995.

WU, C. et al. Exercise enhances the proliferation of neural stem cells and neurite growth and survival of neuronal progenitor cells in dentate gyrus of middle-aged mice. **Journal of applied physiology**, v. 105, n. 5, p. 1585-1594, 2008.

YARASHESKI, K. E.; LEMON, P. W.; GILLOTEAUX, J. Effect of heavy-resistance exercise training on muscle fiber composition in young rats. **Journal of applied physiology**, v. 69, n. 2, p. 434-437, 1990.

YEUNG, S.C.J.; ESCALANTE, C.P.; GAGEL, R.F. **Medical care of cancer patients**. Pmph-usa, 2009.

YOSHIYAMA, M. et al. Effects of cellular cardiomyoplasty on ventricular remodeling assessed by Doppler echocardiography and topographic immune histochemistry. **Circulation Journal**, v. 68, n. 6, p. 580-586, 2004.

KRONENBERG, G. et al. Subpopulations of proliferating cells of the adult hippocampus respond differently to physiologic neurogenic stimuli. **Journal of Comparative Neurology**, v. 467, n. 4, p. 455-463, 2003.

CLARK, A. S. et al. Sex-and age-specific effects of anabolic androgenic steroids on reproductive behaviors and on GABAergic transmission in neuroendocrine control regions. **Brain research**, v. 1126, n. 1, p. 122-138, 2006.

PIERETTI, S. et al. Brain nerve growth factor unbalance induced by anabolic androgenic steroids in rats. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 45, n. 1, p. 29-35, 2013.